Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

Der Einfluß eines Disaccharidase-Inhibitors auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die B-Zellfunktion, gemessen am Parameter der C-Peptidausscheidung im Urin

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karin Büren - Heister

1983

Aus der Klinischen Abteilung des
Diabetes Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. F. A. Gries

Der Einfluß eines Disaccharidase-Inhibitors auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die B-Zellfunktion, gemessen am Parameter der C-Peptidausscheidung im Urin

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karin Büren - Heister

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0035

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Grüneklee

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Jahnke

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Kohlenhydratstoffwechsel Entwicklung und Angriffspunkt der Acarbose	1
1.2.	C-Peptid	3
2.	FRAGESTELLUNG	5
3.	METHODEN	6
3.1.	Probanden	6
3.1.1.	Diabetiker	6
3.1.2.	Stoffwechselgesunde als Kontrollpersonen	7
3.2.	Untersuchungsablauf	8
3.3	Charakteristik des Medikaments Bay g 5421 (Acarbose)	12
3.4.	Auswertungsmethodik	12
3.5.	Bestimmung der Glucose	14
3.5.1.	Glucose im Harn	14
3.5.2.	Glucose im Serum	14
3.6.	Bestimmung der Harnsäure im Serum	15
3.7.	Bestimmung des Cholesterins im Serum	15
3.8.	Bestimmung der Triglyceride im Serum	15
3.9.	Bestimmung des C-Peptids im Urin	16
4.	ERGEBNISSE	18
4.1.	C-Peptid	18
4.1.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)	18
4.1.2.	Stoffwechselgesunde	20
4.1.3.	Diabetiker (Insulin)	21

		Seite
4.2.	Blutglucose	23
4.2.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)	23
4.2.2.	Stoffwechselgesunde	27
4.2.3.	Diabetiker (Insulin)	29
4.3.	Harnglucose	33
4.3.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)	33
4.3.2.	Diabetiker (Insulin)	35
4.4.	Ketonkörper	36
4.5.	Körpergewicht	37
4.6.	Stuhlhäufigkeit	39
4.6.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe und Insulin)	39
4.6.2.	Stoffwechselgesunde	41
4.7.	Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure	41
4.7.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)	41
4.7.2.	Stoffwechselgesunde	42
4.7.3.	Diabetiker (Insulin)	43
4.8.	Nebenwirkungen	44
4.8.1.	Diabetiker (Sulfonylharnstoffe und Insulin)	44
4.8.2.	Stoffwechselgesunde	44
5.	DISKUSSION	46
5.1.	B-Zell-Funktion	46
5.2.	Veränderung anderer Stoffwechselparameter	52
5.3.	Verträglichkeit	52
5.4.	Körpergewicht	53
6.	ZUSAMMENFASSUNG	54
7.	TABELLEN	55
8.	LITERATURVERZEICHNIS	84

1. EINLEITUNG

1.1 Kohlenhydratstoffwechsel
Entwicklung und Angriffspunkt der Acarbose

Die Kohlenhydrate bilden einen Hauptbestandteil der menschlichen Ernährung. Ein großer Teil der Nahrungskohlenhydrate wird in Form von Stärke aufgenommen.
Vor ihrer endgültigen Resorption unterliegen die Kohlenhydrate einem enzymatischen Abbau im Intestinaltrakt.

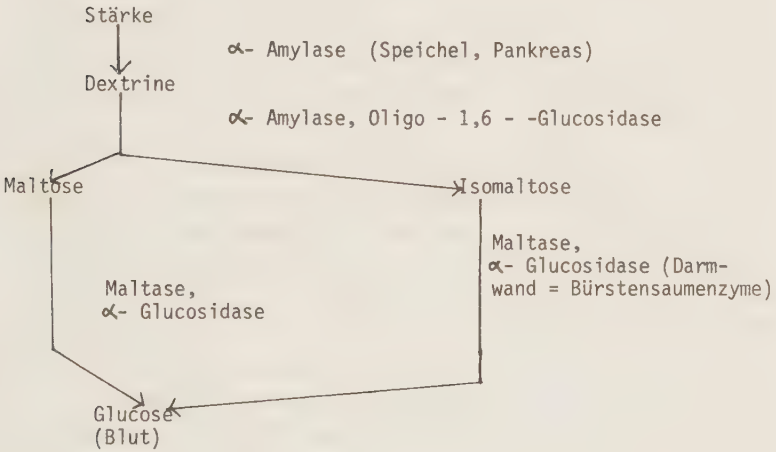

Abb. 1 (nach BUDDECKE, 1974)

Glykogen wird zunächst durch die α- Amylase des Speichels und Pankreas in Dextrine und weiterhin in die Disaccharidasen Maltose und Isomaltose gespalten.
Maltose und Isomaltose und andere mit der Nahrung aufgenommene Disaccharide (Lactose, Saccharose) werden durch die Glucosidasen (Disaccharidasen) gespalten, die fest mit dem Bürstensaum der Mucosazellen des Dünndarms verankert sind, so daß enzymatische Spaltung und die Resorption der entstehenden Monosaccharide gleichzeitig erfolgen. Die nun ins Blut gelangte Glucose wird mit Hilfe von

Insulin (als Schlüsselenzym) weiter verstoffwechselt (Glykolyse, Glykogensynthese, Aufnahme von Glucose in die Zellen). (BUDDECKE, 1974) Diese Vorgänge spielen sich in gleicher Weise bei den Diabetikern ab. Die Behandlung des Diabetikers umfaßt:

1. Diät = Restriktion der zugeführten Kohlenhydrate
2. Gabe von Insulin
3. Gabe von Medikamenten (Sulfonylharnstoffe), welche die β- Zellen stimulieren, Insulin freizusetzen und das teilweise an Antikörper gebundene Insulin freizusetzen.

Durch die Verteilung der zugeführten Kohlenhydrate auf 6 Mahlzeiten versucht man, dem Körper gleichmäßig Kohlenhydrate anzubieten entsprechend dem Wirkungsprofil des exogen applizierten Insulin bzw. der Tabletten. Als Problem der "guten Einstellung" blieb noch immer die relativ große Menge an Kohlenhydraten, die der Patient mit einer Mahlzeit aufnimmt. Daraus resultiert dann die postprandiale Hyperglykämie.

Mit Hilfe von Enzyminhibitoren versuchten SCHMIDT et al. (1972) als erste, die Resorption der Kohlenhydrate zu verzögern. Die ersten Versuche führten sie mit α- Amylase - Inhibitoren durch, welche mit Hilfe von Mikroorganismen der Gattung Actinoplanes hergestellt wurden.

Klinische Versuche belegten die Wirksamkeit dieses Amylase - Inhibitors Bay d 7731 (GRIES et al. 1972).

Durch Weiterentwicklung entstand der α- Amylase - Inhibitor Bay e 4609, der sich durch Stabilität gegenüber gastrointestinalen Enzymen und Hitze auszeichnet und eine bessere Inhibition von gekochter Stärke zeigt (DROST et. al. 1974, PULS et al. 1974).

Diese Inhibitoren wirkten primär auf die α- Amylase. Gleichzeitig werden mit der üblichen Nahrung aber auch Mono- und Disaccharide aufgenommen, welche durch den Inhibitor nicht beeinflußt werden. Bei mono- und disaccharidfreier Nahrung reduzierten sich die postprandialen Blutglucose- und Insulinspitzen unter α-Amylase-Inhibitor-Gabe deutlich (GRÜNEKLEE et al. 1975, GRIES et al. 1980).

Diese Beobachtungen zeigten, daß eine zusätzliche Inhibition der intestinalen Disaccharidasen anzustreben wäre. Bay g 5421 (Acarbose), ein komplexes Tetrasaccharid mikrobiellen Ursprungs, entsprach diesen Anforderungen (SCHMIDT et al. 1977, PULS et al. 1977).

Acarbose soll nach bisherigen Untersuchungen den Abbau von Disaccha-

riden hemmen durch Inhibition der intestinalen Bürstensaumenzyme (HILLEBRAND et al. 1978).

1.2 C-Peptid

STEINER et al. (1967) wiesen als erste die Existenz des Proinsulins als einem Vorläufer der Insulinsynthese nach. Das Proinsulin ist ein einkettiges Peptid, dessen Primärstruktur die spontane Ausbildung und Verknüpfung der die A- und B-Ketten des Insulins verbindenden Disulfidbrücken begünstigt.
Das die beiden A- und B-Ketten des Insulins verbindende Peptid, das sogenannte C-Peptid (connecting-peptide), wird bei der Konversion des Proinsulins zum Insulin abgespalten (KEMMLER et al. 1971).

Das C-Peptid besteht aus 31 Aminosäuren und wird bei der Sekretion des Insulins aus den Langerhans'schen Zellen des Pankreas im äquimolaren Verhältnis freigesetzt (HORWITZ et al. 1975, KEMMLER et al. 1971, KEMMLER et al. 1973, RUBENSTEIN et al. 1972).
Dieses gleiche Sekretionsverhältnis ist die Voraussetzung für die Verwendbarkeit des C-Peptids als Parameter der Insulinsekretion.
Das C-Peptid zeigt bei dem Menschen keine biologische Wirksamkeit. Auch ließ sich bei in vitro-Versuchen keine Insulin-ähnliche oder -antagonistische Wirkung nachweisen (GLIEMANN und SØRENSEN 1970, KITABCHI 1970).
Das C-Peptid wird zum größten Teil durch die Niere ausgeschieden, eine hepatische Elimination des C-Peptids findet im Gegensatz zum Insulin fast nicht statt (HORWITZ et al. 1975, FABER et al. 1978, RABKIN et al. 1978).
KATZ und RUBENSTEIN (1973) fanden eine lineare Abhängigkeit zwischen renaler Extraktion und arterieller Konzentration des C-Peptids. Damit ist das C-Peptid ein brauchbarer Parameter zur Bestimmung der Insulinsekretion, insbesondere bei Patienten, bei denen das Insulin nicht bestimmt werden kann, da entweder sich das selbst produzierte nicht vom exogen zugeführten Insulin unterscheiden läßt oder Insulinantikörper die genaue Bestimmung des Insulins behindern (BLOCK et al. 1972, HEDING et al. 1975, BEISCHER et al.1975).
Durch die Messung des C-Peptids im Harn können ohne behindernde Blutabnahmen Rückschlüsse auf die Insulinsekretion gezogen werden (HEDTMANN 1980).

Auch kann mit der C-Peptid-Bestimmung im Harn ein längerer Zeitraum erfaßt werden im Gegensatz zu den punktuellen Bestimmungen im Blut (KUZUYA et al. 1978).

2. FRAGESTELLUNG

In dieser Arbeit soll die Hypothese untersucht werden, daß eine Verzögerung der Glucoseresorption durch Hemmung der Digestion von Poly- und Oligosacchariden und Disacchariden zu einer Verminderung der alimentären Blutglucoseschwankungen und insgesamt günstig auf den Kohlenhydratstoffwechsel wirkt. Als Kontrollparameter dient die B-Zell-Aktivität, gemessen am Parameter der C-Peptidausscheidung im Urin.
Zusätzlich werden die Auswirkung auf den Stoffwechsel und die allgemeine Verträglichkeit geprüft.

3. METHODEN

3.1. Probanden

An der Studie beteiligten sich neun Diabetiker und fünf Stoffwechselgesunde als Kontrollgruppe.
Von den Diabetikern, die alle zur Neueinstellung ihres schlecht eingestellten Diabetes in das DIABETES FORSCHUNGSINSTITUT an der Universität Düsseldorf aufgenommen worden waren, wurden zwei mit Insulin und Diät, die übrigen sieben mit Sulfonylharnstoffen und Diät behandelt.
Folgende Kriterien für die Teilnahme an der Studie wurden aufgestellt:

- Die Diabetiker sollten schlecht eingestellt sein, so daß ein Therapieversuch mit dem Medikament Bay g 5421 indiziert war.
- Eine Einschränkung der Nierenfunktion wurde bis zu einer Creatinin-Clearance von 80ml/min toleriert, obwohl HORWITZ et al. (1977) zeigten, daß die C-Peptid-Clearance im Bereich einer Creatinin-Clearance von 6-190 ml/min von der Nierenfunktion unabhängig ist, und KUZUYA et al. (1978) eine Erniedrigung der C-Peptidausscheidung im 14-h-Urin erst bei einem Serum-Creatininspiegel oberhalb von 5 mg/dl fanden.

3.1.1. Diabetiker (Tab. 1 und 2)

Die an der Studie teilnehmenden Diabetiker waren zwischen 50 und 73 Jahren alt.
Während die fünf Frauen bei einem Broca-Index von 1,1 $\pm$ 0,15 leicht übergewichtig waren (berechnet nach der korrigierten Formel nach Broca für Frauen, GRIES et al. (1976), wiesen die vier Männer einen geringfügig unter der Norm liegenden Broca-Index von 0,94 $\pm$ 0,06 auf.
Der mittlere Wert der Harnsäure bei der gesamten Gruppe der Diabetiker war mit 4,6 mg/dl normal, ebenso die Creatinin-Clearance mit Werten von 84,6 bis 106,0 ml/min.
Für das Cholesterin ergaben sich Werte von 169 bis 279 mg/dl, für die Triglyceride 82 bis 264 mg/dl. Diese Werte sind zum Teil erhöht und sind als sekundäre Fettstoffwechselstörung im Rahmen eines dekompensierten Diabetes mellitus zu deuten.

Alle übrigen vor der Studie bestimmten Parameter wie BSG, großes Blutbild, Harnstoff im Serum, Creatinin im Serum, die GOT, γ- GT, alkalische Phosphatase und der Harnstatus lagen im Normbereich.

3.1.2. Stoffwechselgesunde als Kontrollpersonen (Tab. 3 und 4)

Die Normalpersonen, zwei Frauen und drei Männer, waren 24 bis 30 Jahre alt. Als gesundes Kontrollkollektiv gewannen wir eine Gruppe von jüngeren Probanden, alle ausschließlich Studenten der Universität Düsseldorf und Krankenschwestern des DIABETES FORSCHUNGSINSTITUTS Düsseldorf.
Bei den beiden weiblichen Probanden ergab sich ein Broca-Index von 1,14 bzw. 0,96 (berechnet mit der Modifikation der Formel nach Broca bei Frauen, GRIES et al. 1976), wohingegen die Männer das Normgewicht mit einem Broca-Index von 0,85 $\pm$ 0,12 weit unterschritten.
Für die gesamte Gruppe lagen die mittleren Werte für die Harnsäure bei 4,9 mg/dl, für das Cholesterin bei 212,2 mg/dl und für die Triglyceride bei 103 mg/dl, also innerhalb des Normbereichs. Dieses trifft auch für die Creatinin-Clearance (117,1ml/min) zu.
Alle anderen zu Beginn der Studie bestimmten Parameter wie BSG, großes Blutbild, Harnstoff im Serum, Creatinin im Serum, die GOT, γ-GT, alkalische Phosphatase und der Harnstatus waren nicht pathologisch verändert.
Wir wählten als gesundes Kontrollkollektiv jüngere Probanden, um, in Hinsicht auf die Multimorbidität älterer Menschen, die Wahrscheinlichkeit von Sekundärerkrankungen zu verringern.
Die Gruppe der Diabetiker ist im Vergleich zu der Gruppe der Stoffwechselgesunden ca. 30 Jahre älter. Dies ist auf das meist höhere Erkrankungsalter der Diabetiker vom Erwachsenentyp (Typ II, intern. Klassifikation der NATIONAL DIABETES DATA GROUP) zurückzuführen.
Da es in der Literatur keine Hinweise auf Veränderungen der Sekretionskinetik und des Abbaus des C-Peptids bei dem älteren Menschen gibt, erschien uns dieses Vorgehen bei der vorliegenden Fragestellung erlaubt.

3.2 Untersuchungsablauf (Abb. 2)

Die Beobachtung dauerte 17 Tage: 3 Tage Vorperiode, 7 Tage (Periode A) Gabe des Medikaments Bay g 5421 (Verum) bzw. eines Placebos, die darauffolgenden 7 Tage (Periode B) wieder entweder das Verum oder das Placebo.
Die Zuteilung der Behandlungsfolgen (Verum/Placebo bzw. Placebo/Verum) erfolgte alternierend, entsprechend dem Eintreten der Probanden in die Studie.
Auch die Ärzte, die die Diabetiker stationär behandelten, wußten nicht, welches Medikament sie gerade verabreichten. Bei beiden Gruppen kann von einem Doppeltblindversuch im strengen Sinne nicht gesprochen werden, da der Versuchsleiter die Konstellation kannte. Es handelt sich also um einen Einfachblindversuch.
Die Dosis betrug 6 x 100 mg (6 Tabletten/die): die Tabletten wurden vor den Mahlzeiten eingenommen.
Zwar wäre ein längerer Untersuchungszeitraum wünschenswert gewesen, doch war dieses Vorhaben einerseits bei den Kontrollpersonen aus Kostengründen nicht durchzuführen, andererseits war den diabetischen Patienten ein längerer Klinikaufenthalt nicht zuzumuten.
Alle Probanden erhielten eine isokalorische Kost, was später durch Gewichtskontrollen bestätigt wurde (Tab. 22,23 und 24). Die Diabetiker nahmen ihre Kost in Form einer Diabetesdiät ein (Tab. 5), welche sie in der Klinik erhielten; die genaue Einhaltung dieser Diät wurde vom Pflegepersonal überwacht.
Die stoffwechselgesunden Probanden erhielten keine standardisierte Ernährung. Nach Erhebung einer Ernährungsanamnese zur Berechnung des täglichen Kalorienverbrauchs und der Nährstoffrelation wurden sie angewiesen, ihre gewohnte Kost, verteilt auf 6 festgesetzte, dem Klinikablauf angepaßte Mahlzeiten beizubehalten, wobei jedoch in jeder Mahlzeit Kohlenhydrate enthalten sein sollten. Da die Kontrollpersonen auch ihrem normalen Tagesablauf nachgingen, können sich folgende Fehlerquellen ergeben:

1. Der Einfluß unterschiedlicher Menge und Art der Nährstoffe auf die Gesamtmenge des sezernierten Insulins.
2. Wechselnde körperliche Betätigungen, welche einen Einfluß auf den Blutglucosespiegel und nachfolgend die Insulinsekretion ausüben.

Zum Ausschluß von Krankheiten, die den Versuchsablauf stören könnten, wurde vor Beginn der Studie eine Kontrolle von BSG, großem Blutbild, Harnstoff im Serum, Creatinin-Clearance, Transaminasen, Harnstatus, Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure durchgeführt (Tab. 1-4).

Im Verlauf der 17-tägigen Studie sammelten die Probanden täglich ihren 24 h-Urin, aus dem, nach Bestimmung des Acetons mittels Ketur-Teststreifen (R) (BOEHRINGER MANNHEIM) die C-Peptid- und Harnglucoseausscheidung in 24 h gemessen wurde. Da bei der gesunden Kontrollgruppe keine Stoffwechselstörung vorlag, erübrigte sich bei dieser Gruppe die Bestimmung des Acetons und der Glucoseausscheidung im Urin.

Täglich wurden folgende Messungen durchgeführt:

- Körpergewicht (nüchtern vor dem Frühstück)
- Blutglucose um 9^{30} und 17^{30}

Der Stuhl wurde nach Konsistenz, Menge und Häufigkeit beurteilt. Am Ende der beiden Perioden wurden jeweils Harnsäure, Cholesterin und Triglyceride bestimmt (Abb. 3).

Bei der Auswertung der Ergebnisse muß beachtet werden, daß im allgemeinen schon die gleichmäßige Lebensführung während des stationären Aufenthalts eine Besserung der Stoffwechselverhältnisse bewirkt. Dies wird durch genaue Einhaltung von Diät und Mahlzeiten und durch die Vermeidung außergewöhnlicher Belastungen des normalen Arbeitslebens erreicht. Andererseits kann der Glucosestoffwechsel durch verminderte körperliche Aktivität negativ beeinflußt werden.

Bei dem vorliegenden Untersuchungsablauf muß ein möglicher Überhangseffekt zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten beachtet werden, der darin besteht, daß bei einem Probanden, der beispielsweise zuerst das Medikament Acarbose und anschließend ein Placebo erhielt, die eventuellen positiven oder negativen Ergebnisse sich noch in der Behandlungsphase danach auswirken.

Bei den ersten Probanden ließen wir den Urin in zwei Portionen (Tag-Nacht) sammeln und bestimmten daraus jeweils das C-Peptid. Es zeigte sich jedoch, daß zum Nachweis der unterschiedlichen C-Peptid-Sekretion in den beiden Untersuchungsphasen die Messung in einer gemeinsamen Tag-Nacht-Portion genügte.

Dadurch können auch die Tag-Nacht-Schwankungen in der C-Peptid-ausscheidung, wie sie bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern in unterschiedlicher Ausprägung gefunden werden (HEDTMANN 1980), bei unserer Auswertung unberücksichtigt bleiben.
Um die Probanden nicht durch suggestive Fragen zu beeinflussen, wurden sie erst am Ende der Studie über Verträglichkeit und mögliche Nebenwirkungen befragt.

Untersuchungsablauf

Periode	Vorperiode	Periode A	Periode B
Dauer	3 Tage	7 Tage	7 Tage
Medikament	-	Bay g 5421	Placebo
Medikament	-	Placebo	Bay g 5421

Abb. 2

Zeitpunkt und Reihenfolge der Untersuchungen

Periode	Vorperiode			Periode A							Periode B							
Tage	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1*
Tabletten				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
C-Peptid 24-h-Urin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Körpergewicht	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Blutglucose																		
$9^{30}h$	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
$17^{30}h$	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Stuhlbeurteilung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Triglyceride	x										x							x
Cholesterin	x										x							x
Harnsäure	x										x							x
Creatinin-Clearance	x										x							x
BSG	x																	
Blutbild	x																	
Harnstoff i. S.	x																	
Creatinin i. S.	x																	
GOT	x																	
γ-GT	x																	
alkalische Phosph.	x																	
Harnstatus	x																	

Abb. 3

*Wert wurde morgens nüchtern nach Beendigung der Periode B abgenommen

3.3 Charakteristik des Medikaments Bay g 5421 (Acarbose)

Bei dem in der Studie eingesetzten Medikament Bay g 5421 handelt es sich um einen Glykosid-Hydrolase-Hemmer, der nach vorliegenden Untersuchungen von HILLEBRAND et al. (1978) in vivo den intestinalen Abbau von Saccharose hemmen soll. Als Nebenwirkung tritt auch eine Hemmung des Abbaus von Stärke und Dextrinen auf. Bay g 5421 ist eine biologische Substanz mikrobischen Ursprungs (Actinoplanes/ Stämme SE 50, SE 82, und SB 18), die durch Fermentation gebildet und durch Isolation aus der Kulturflüssigkeit gewonnen wird (SCHMIDT et al. 1977).
Chemisch ist es ein komplexes Oligosaccharid mit einem Molekulargewicht von 645, bestehend aus 2 Glucose-Einheiten, einem Aminozucker und einer ungesättigten Cyclitol-Einheit. Die Substanz wird von intestinalen Enzymen nicht abgebaut.
Tierexperimentell (PULS et al. 1977) und klinisch-pharmakologisch (HILLEBRAND et al. 1978) wurde mit Bay g 5421 eine Hemmung bzw. Verhinderung der postprandialen Anstiege von BG, IRI und TG nachgewiesen.
Es konnte eine ausreichende Wirkung bei einer Dosis von 100 -200mg Bay g 5421 pro Mahlzeit ermittelt werden (HILLEBRAND et al. 1978). FÖLSCH et al. (1978) zeigten in einer achtwöchigen Studie, daß die exokrine Funktion des Pankreas nicht beeinflußt wird.

3.4 Auswertungsmethodik

Das Gesamtkollektiv von 14 Personen wurde unterteilt in:
- 7 Diabetiker (Behandlung: Diät und Sulfonylharnstoffe)
- 2 Diabetiker (Behandlung: Diät und Insulin)
- 5 stoffwechselgesunde Probanden

Eine statistische Analyse erfolgte bei der Gruppe der Diabetiker mit Sulfonylharnstoffbehandlung und der Gruppe der stoffwechselgesunden Probanden für folgende Verlaufskriterien:
- die C-Peptidausscheidung im Urin
- die Blutglucose um 9^{30} h
- die Blutglucose um 17^{30} h
- die Glucoseausscheidung im Urin (nur bei den Diabetikern)[1)]

[1)] Bei diesen Werten wurde der Mittelwert logarithmisch ermittelt.

Die beiden insulinpflichtigen Diabetiker wurden einzeln beschrieben. Der Verlauf des Körpergewichts, der Triglyceride, des Cholesterins, der Harnsäure und der Stuhlhäufigkeit wurde graphisch und tabellarisch dargestellt.

Für die letztgenannten Parameter werden die Ergebnisse in Form von arithmetischen Mittelwerten $\bar{x}$ angegeben.

Zur Beurteilung der Streuung von Einzelwerten um das arithmetische Mittel $\bar{x}$ wurde die Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert $\pm$ SD angegeben.

Für die statistische Analyse wurde ein Programm von der ABTEILUNG FÜR DOKUMENTATION UND BIOMETRIE DES BAYER FORSCHUNGSZENTRUMS WUPPERTAL (Dr. BOEHME) erstellt. Wir danken an dieser Stelle Dr. Boehme für die freundliche Erstellung der statistischen Analyse.

Nach Betrachten der Verteilungen (Programm BMD P2D der University of California) wurden alle Kriterien logarithmisch transformiert (Uringlucoseausscheidung $x' = \lg (x + 0{,}01)$ wegen Werte gleich Null); entsprechend wurde das geometrische Mittel errechnet.

Folgendes Modell zur statistischen Analyse wurde angesetzt:

$$y_{ijkl} = \mu + \beta (x_{ij} - \bar{x}_i) + \alpha_i + \gamma_{ij} + \delta_k + [\alpha\delta]_{ik} + [\gamma\delta]_{ijk} + \eta_l + [\alpha\eta]_{il} + [\gamma\eta]_{ijl} + [\delta\eta]_{kl} + [\alpha\delta\eta]_{ikl} + \varepsilon_{ijkl}$$

Es bedeuten darin

μ = allgemeines Mittel
β = Einfluß des Vorwerts
x_{ij} = individueller Vorwert
α_i = Einfluß der Applikationsfolgegruppe
γ_{ij} = Probanden/Patienten-Effekt (Zufallsfaktor)
δ_k = Behandlungseffekt
$[\alpha\delta]_{ik}$ = Periodeneinfluß
η_l = Zeiteinfluß
ε_{ijkl} = Zufallsfehler

Es wurde dazu das Programm RUMMAGE DER BRIGHAM YOUNG UNIVERSITY, STATISTICS DEPARTMENT benutzt, das fehlende Werte berücksichtigt.

3.5. Bestimmung der Glucose

Aus Gründen des klinisch-technischen Ablaufs wurden die Glucose im Serum und im Harn mit getrennten Methoden bestimmt.

3.5.1. Glucose im Harn

Die tägliche Glucoseausscheidung im 24-h-Harn bei den Diabetikern wurde mit dem Gluco-quant-Testbesteck^{R} von BOEHRINGER MANNHEIM bestimmt. Dieses basiert auf der enzymatischen Hexokinase-Methode nach SCHMIDT F.H. (1961).
Zum Testansatz wird der Harn unverdünnt ohne Enteiweißung eingesetzt. Glucose wird nach Zugabe von Hexokinase in Gegenwart von ATP phosphoryliert nach der Gleichung:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{Hexokinase}} \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

Durch das Enzym Glucose-6-Phosphathydrogenase wird G-6-P in Gegenwart von NADP in Gluconat-6-P übergeführt:

$$\text{G-6-P} + \text{NADP} \xrightleftharpoons{\text{G-6P-DH}} \text{Gluconat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Die aus NADP entstehende NADPH-Menge ist äquivalent der G-6-P- bzw. der Glucose-Menge. NADPH ist Meßgröße und kann aufgrund seiner Absorption bei bestimmten Wellenlängen gemessen werden.

3.5.2. Glucose im Serum

Zur Bestimmung der Blutglucose bedienten wir uns der Methode von KADISH et al. (1968) mit dem "Beckmann-Glucose-Analysator". Dazu wurde die 'GOD-reaktive-Automatenpackung"^{R} von BOEHRINGER MANNHEIM eingesetzt.
Glucose wird durch Glucose-Oxydase zu Gluconsäure oxydiert.

$$\text{Glucose} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + \text{H}_2\text{O}_2$$

Über einen polarographischen Sauerstoffsensor ermittelt man das Maximum der Abnahmegeschwindigkeit der Sauerstoffkonzentration in der Probenlösung. Dies ist der Glucosekonzentration direkt proportional. Die Normalwerte im Blut liegen nüchtern bei 70-100mg/dl (SCHMIDT, 1971).

3.6. Bestimmung der Harnsäure im Serum

Die Bestimmung der Harnsäure im Serum wurde mit der Testcombination Urica-quant^{R} unter Verwendung der Uricase/Katalase Farbreaktion nach KAGEYAMA (1971) durchgeführt.
Die Harnsäure wird durch Uricase zu Allantoin abgebaut.

$$\text{Harnsäure} + 2H_2O + O_2 \xrightleftharpoons{\text{Uricase}} \text{Allantoin} + CO_2 + H_2O_2$$

Das entstandene Wasserstoffperoxyd oxydiert mit Hilfe des Enzyms Katalase Methanol zu Formaldehyd, welches in Gegenwart von Ammoniumionen mit Acetylaceton eine gelbgefärbte Verbindung bildet, deren Farbintensität der Harnsäurekonzentration direkt proportional ist.
Normwerte (nüchtern) ♂ 3,4 - 7 mg/ 100 ml
♀ 2,4 - 5,7 mg/ 100 ml (THEFELD et al. 1973)

3.7 Bestimmung des Cholesterins im Serum
Zur Bestimmung der Cholesterinkonzentration im Serum wurde die Chod-Pap-Methode nach RÖSCHLAU et al. (1975) mit der Testcombination Cholesterin von BOEHRINGER MANNHEIM verwandt.
Das Reaktionsprinzip lautet:

$$\text{Cholesterinester} + H_2O \rightleftharpoons \text{Cholesterin} + \text{Fettsäure}$$

$$\text{Cholesterin} + O_2 \rightleftharpoons \text{Cholestenon} + H_2O_2$$

Die im Serum vorhandenen Cholesterinester werden unter Einwirkung der Cholesterin-Esterase in Cholesterin und Fettsäure gespalten. Das freie Cholesterin wird von Luftsauerstoff unter Mitwirkung von Cholesterin-Oxydase zu Cholestenon und Wasserstoffperoxyd umgesetzt, welches mit 4 Aminophenazon und Phenol unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Farbstoff bildet, dessen Farbintensität der Cholesterinkonzentration direkt proportional ist.
Normwerte: bis 220 mg/100 ml (SCHETTLER 1975).

3.8. Bestimmung der Triglyceride im Serum
Die Triglyceridkonzentration im Nüchternserum wurde unter Verwendung der Triglyceride-Automatenpackung^{R} von BOEHRINGER MANNHEIM ermittelt. Das Testprinzip richtet sich nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (1966). Dabei wird nach der Verseifung das entstandene Glycerin in der durch Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-3-phosphat phosphoryliert.

Triglyceride $\xrightleftharpoons{\text{TG-Lipase}}$ Glycerin + Fettsäure

Glycerin + ATP $\xrightleftharpoons{\text{GK}}$ Glycerin-3-phosphat + ADP

Man bestimmt mittels Hilfs- und Indikatorreaktion (Messung der verbrauchten NadH-Menge im UV-Licht) das Glycerin.
Unter der Annahme eines mittleren Molekulargewichts von 885 für die Triglyceride kann ihre Konzentration aus der gemessenen Glycerinkonzentration berechnet werden.
Als Normalwerte im Serum gelten:
74 - 172 mg/dl (EGGSTEIN 1966).

3.9. Bestimmung des C-Peptids im Urin

Die Messung des C-Peptids erfolgte radioimmunologisch mit dem "Ria-mat-C-Peptid-Kit"^{R}von BYK- MALLINCKRODT zur Bestimmung des C-Peptids im Serum. Bei diesem Test konkurrieren ^{125}J-C-Peptid und das im Serum vorhandene C-Peptid um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Dieser wird durch Immunisierung von Kaninchen mit synthetischem Human-C-Peptid gewonnen.
Je mehr C-Peptid im Serum vorhanden ist, umso weniger ^{125}J-C-Peptid wird vom Antikörper gebunden. Zur Trennung des gebundenen vom freien C-Peptid wird die Doppelantikörpermethode nach MORGAN und LAZAROW (1963), modifiziert nach KANEKO (1974) benutzt.
Aus einer Standardkurve, deren Werte gleichzeitig mit den Patientenseren durch Einsatz von Standards mit bekannten C-Peptidkonzentrationen ermittelt werden, kann der C-Peptidgehalt des Patientenserums bestimmt werden.
Um mit Hilfe dieses Kits das C-Peptid im Urin bestimmen zu können, wurden von GRÜNEKLEE und HEDTMANN (1977) folgende Modifikationen eingeführt: Dem über 24 Stunden gesammelten Urin wurde nach Messung der gesamten Menge eine Probe entnommen und bis zur Bestimmung aller Proben eines Patienten tiefgefroren. Durch den Gefriervorgang verändern sich die C-Peptidkonzentrationen nach KUZUYA et al. (1976) nicht.
Nach dem Auftauen wurden die zentrifugierten Urinproben mit einem Phosphatpuffer (pH 7,4), der Albumin in einer Konzentration von 0,65 % enthielt, im Verhältnis von 1 : 5 verdünnt. Bei Probanden, die hohe C-Peptidkonzentrationen im Harn hatten, wurde eine Ver-

dünnung von 1 : 10 mit einem Phosphatpuffer, der 0,55 %tig Albumin aufwies, gewählt.
Der so vorbereitete Urin konnte dann wie die Serumproben in den Kit zur Bestimmung eingesetzt werden.

4. ERGEBNISSE

4.1. C-Peptid

Bei allen Probanden fielen starke inter- und intraindividuelle Schwankungen auf, wodurch sich bei der Mittelwertsberechnung starke Streuungen ergaben.

4.1.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)

Der mittlere Verlauf der C-Peptidausscheidung lag in der mit Acarbose behandelten Phase an fast allen Tagen deutlich niedriger als unter Placebo-Behandlung (Tab. 7 und Abb. 4).

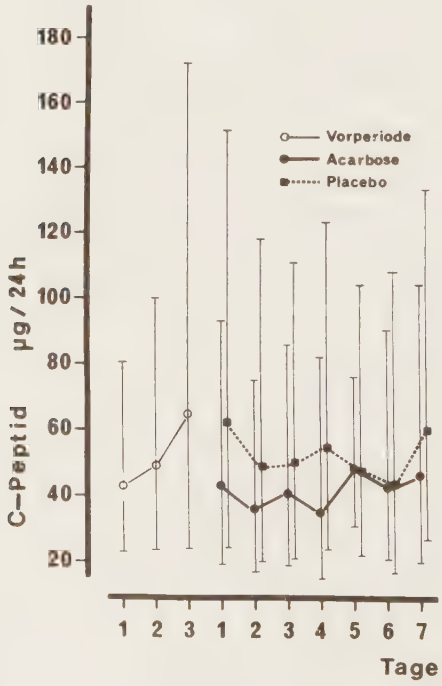

Abb. 4 C-Peptidausscheidung (24-h-Urin)
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwert + SD, - SD (n = 7)

Bei der statistischen Analyse war das Niveau der C-Peptidausscheidung unter Acarbose signifikant niedriger als unter Placebo ($p = 0{,}001$).

Bei der Betrachtung der Einzelverläufe fällt auf, daß die einzelnen Patienten individuell sehr verschieden reagieren (Tab. 8 und Abb. 5). Bei den Patienten Nr. 8,9 und 10 war keine oder eine nur geringe Erniedrigung der C-Peptidausscheidung festzustellen, während die übrigen vier Patienten (Nr. 11, 12, 13, 14) eine deutlich erniedrigte C-Peptidausscheidung während der Acarbose-Phase aufwiesen. Die letztgenannten Patienten zeigten ein höheres Ausgangsniveau der C-Peptidausscheidung.

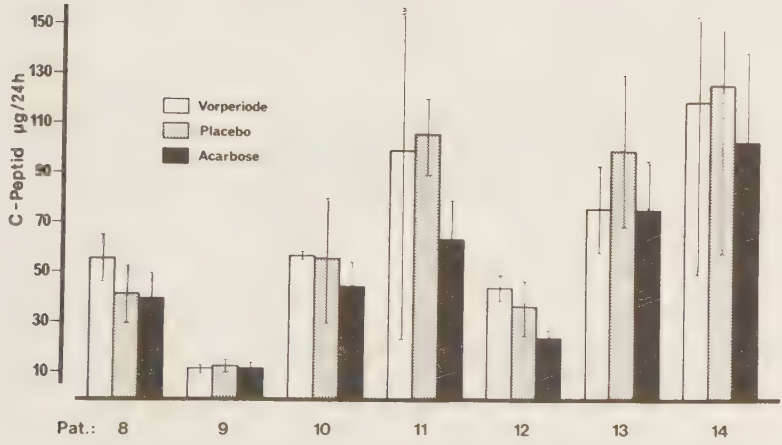

Abb. 5 Verhalten der C-Peptidausscheidung (24-h-Urin) bei den einzelnen Patienten während der drei Perioden
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

4.1.2. Stoffwechselgesunde

Der Verlauf der Mittelwertskurven zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsphasen (p - 0,8 nicht signifikant). Die C-Peptid-ausscheidung unter Acarbose war gegenüber der Placebo-Phase zum Teil sowohl höher als auch niedriger (Tab. 9 und Abb. 6).

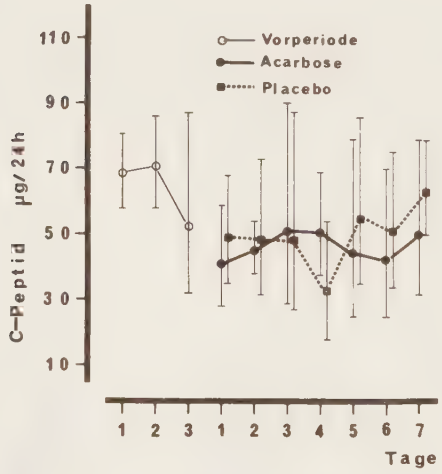

Abb.6 C-Peptidausscheidung (24-h-Urin)
Stoffwechselgesunde
Mittelwert +SD, -SD (n = 5)

Bei den Einzelverläufen ergab sich ebenfalls kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Perioden, außer bei dem Patienten Nr. 2, wo deutlich niedrigere Werte während der Acarbose-Phase auffielen (Tab. 10 und Abb. 7).

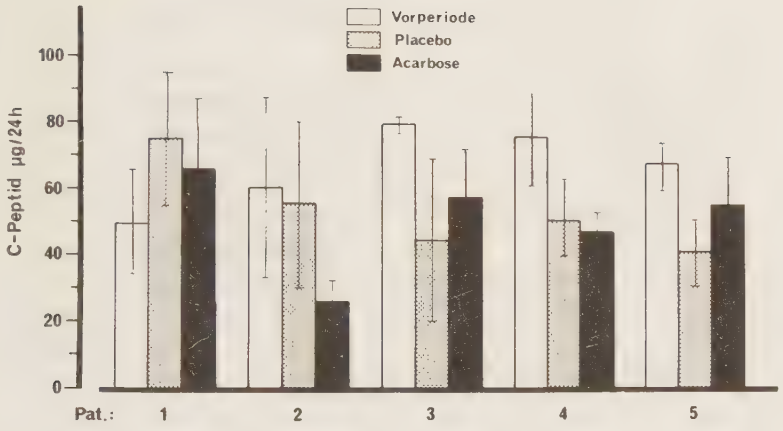

Abb. 7 Verhalten der C-Peptidausscheidung (24-h-Urin) bei den einzelnen Patienten während der 3 Perioden
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

4.1.3. Diabetiker (Insulin)

Der Patient Nr. 6 zeigte keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsphasen, demgegenüber lag die C-Peptidausscheidung unter Acarbose bei dem Patienten Nr. 7 geringfügig unter der der Placebo-Phase (Tab. 11 und Abb. 8;9).

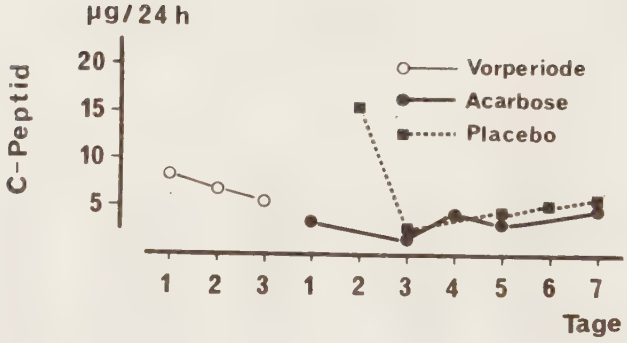

Abb. 8 C-Peptidausscheidung (24-h-Urin)
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 6

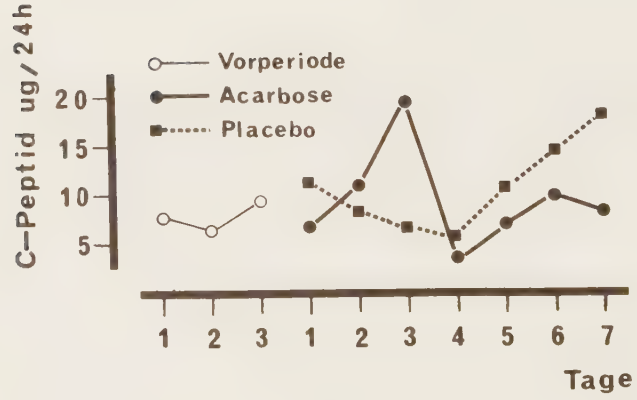

Abb. 9 C-Peptidausscheidung (24-h-Urin)
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 7

4.2. Blutglucose

4.2.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)

Bei allen Patienten waren die nach dem Frühstück (9^{30}h) gemessenen Werte der Blutglucose höher als die nachmittags gemessenen Werte. Die mittleren Verlaufskurven der Blutglucosespiegel um 9^{30}h (Tab. 12, Abb. 10) sowie um 17^{30}h (Tab. 13, Abb. 11) zeigten während der Acarbose-Phase niedrigere Werte als während der Placebo-Phase.

An den ersten drei Tagen war der Unterschied zwischen beiden Phasen noch nicht so ausgeprägt, wohingegen ab dem vierten Tag die Blutglucosespiegel unter der Verabfolgung von Acarbose deutlich unter denen der Placebo-Periode lagen. Dieser Effekt war bei den morgendlichen Blutglucosewerten stärker als bei den nachmittags gemessenen Werten.

Auch die statistische Analyse bestätigte eine signifikante Senkung der Blutglucosespiegel unter Acarbose
(BG 9^{30}h p - 0,02, BG 17^{30}h p - 0,004).

Die Einzelverläufe der Blutglucosespiegel ergaben folgendes Bild: Die Patienten Nr. 8, 11 und 13 wiesen keine wesentlichen Änderungen ihres Blutglucosespiegels unter den verschiedenen Therapien auf (Tab. 14, 15 und Abb. 12 und 13). Bei den Patienten Nr. 9, 10, 12 und 14 zeigte sich ein Ansprechen auf die Gabe von Acarbose, das heißt, die während der Acarbose-Phase gemessenen mittleren Blutglucosewerte waren deutlich niedriger als unter Placebo. Die morgens gemessenen Werte wurden stärker durch Acarbose beeinflußt als die abends gemessenen Werte.

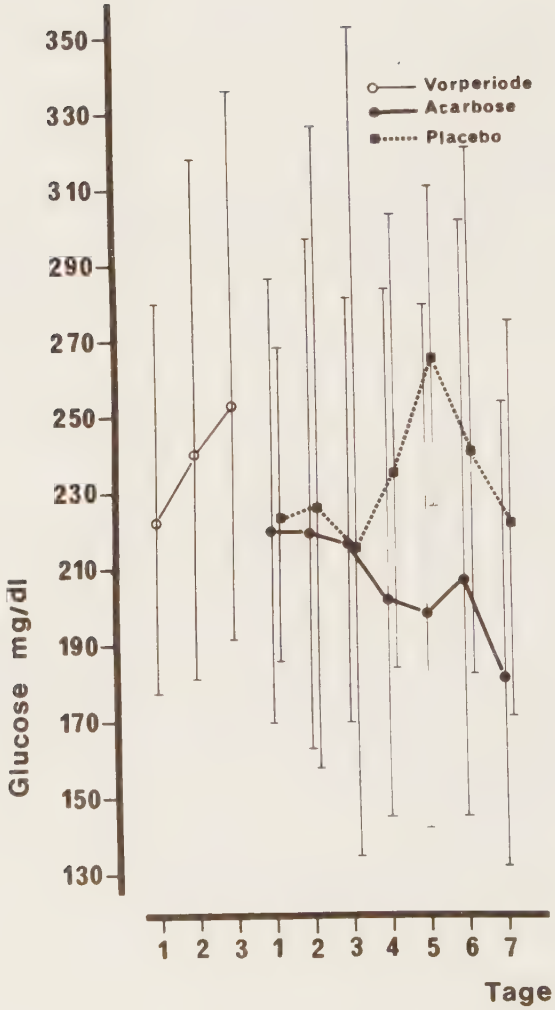

Abb. 10 Blutglucose $9^{30}h$
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwert + SD, - SD (n = 7)

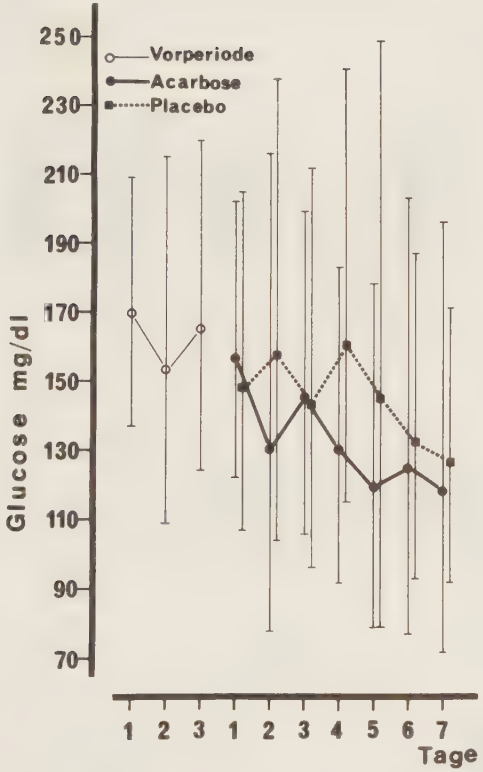

Abb. 11 Blutglucose 17^{30}h
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwert + SD, - SD (n = 7)

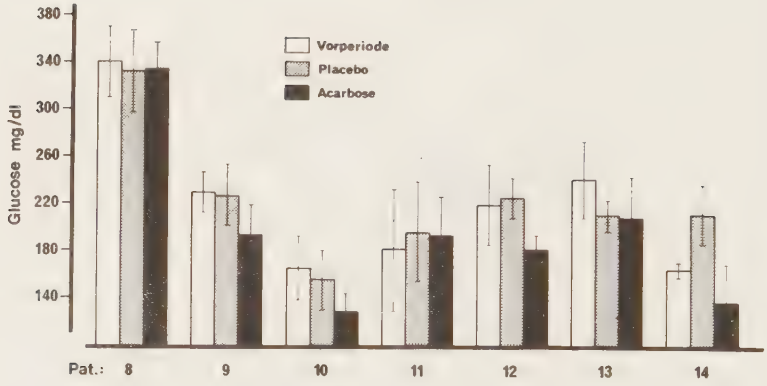

Abb. 12 Verhalten Blutglucosespiegel um 9^{30}h bei den einzelnen Patienten während der 3 Perioden
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

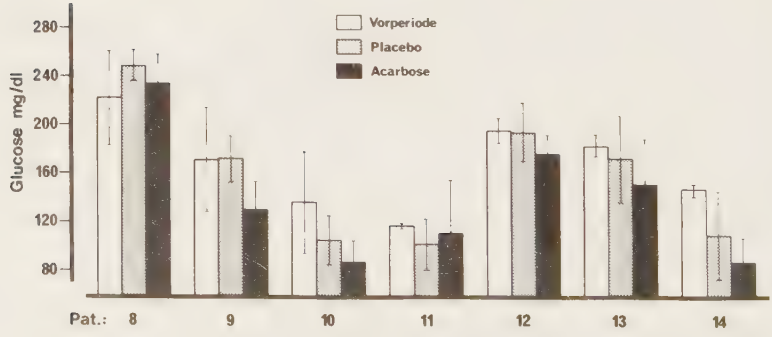

Abb. 13 Verhalten der Blutglucosespiegel um 17^{30}h bei den einzelnen Patienten während der 3 Perioden
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

4.2.2. Stoffwechselgesunde

Bei der Gruppe der Stoffwechselgesunden war kein Einfluß der Gabe von Acarbose im Vergleich zu Placebo erkennbar. Die unter Acarbose gemessenen Blutglucosewerte lagen eher über denen der Placebo-Phase (Tab. 16 und 17, Abb. 14 und 15).

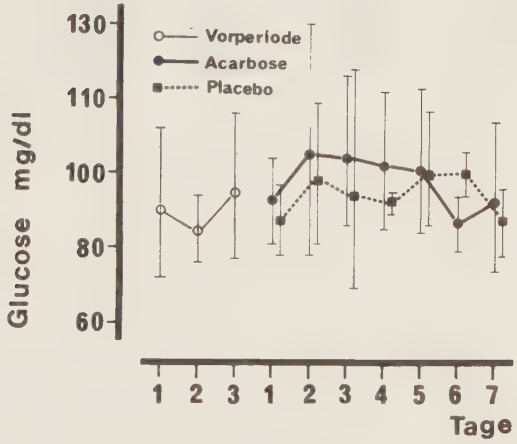

Abb. 14 Blutglucose 9^{30}_{h}
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte + SD, - SD (n = 5)

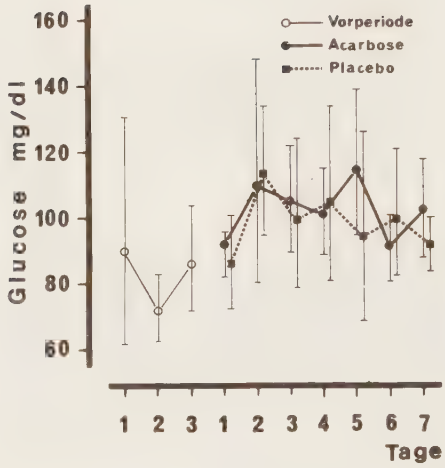

Abb. 15 Blutglucose 17^{30}h
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte + SD, - SD (n = 5)

Ein Unterschied zu den Mittelwertskurven war bei den Einzelverlaufskurven nicht zu sehen. Kein Proband zeigte eine deutliche Senkung des Blutglucosespiegels unter Acarbose (Tab. 18, 19 und Abb. 16,17).

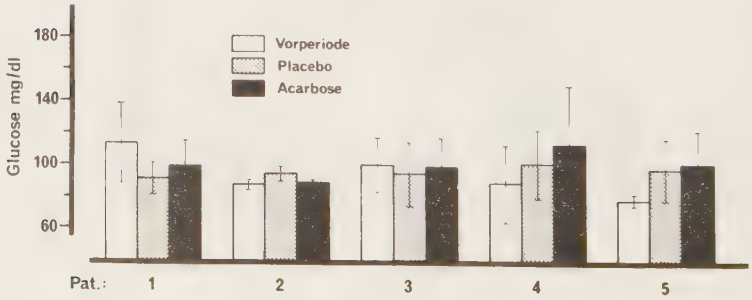

Abb. 16 Verhalten der Blutglucosespiegel um 9^{30}h bei den einzelnen Probanden während der 3 Perioden
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

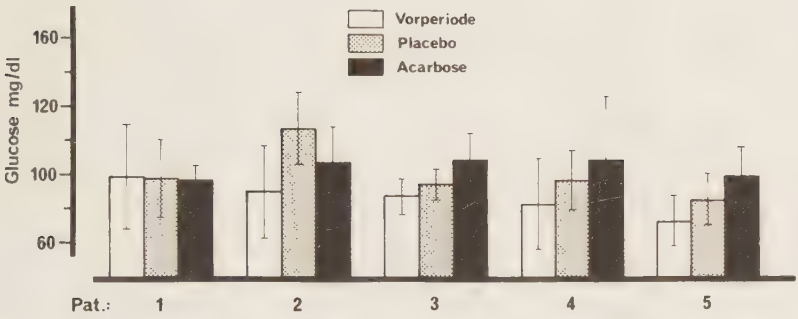

Abb. 17 Verhalten der Blutglucosespiegel um 17^{30}h bei den einzelnen Probanden während der 3 Perioden
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

Die statistische Analyse bestätigte diesen Eindruck insofern, als sich kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Acarbose-Medikation ergab (Blutglucose 9^{30}h p - 0,4; Blutglucose 17^{30}h p - 0,3).

4.2.3. Diabetiker (Insulin)

Bei beiden Patienten schwankten die Blutglucosewerte stark.
Die postprandialen Blutglucosespiegel des Patienten Nr. 6 waren ab dem 2. Tag der Behandlung mit Acarbose niedriger als unter Placebo, mit Ausnahme des 5. Tages, an dem ein sehr hoher Wert gemessen wurde (Tab. 11 und Abb. 18).
Demgegenüber konnte man bei den um 17^{30}h gemessenen Blutglucosewerten keinen Effekt der Acarbose-Behandlung erkennen (Tab. 11 und Abb. 19).

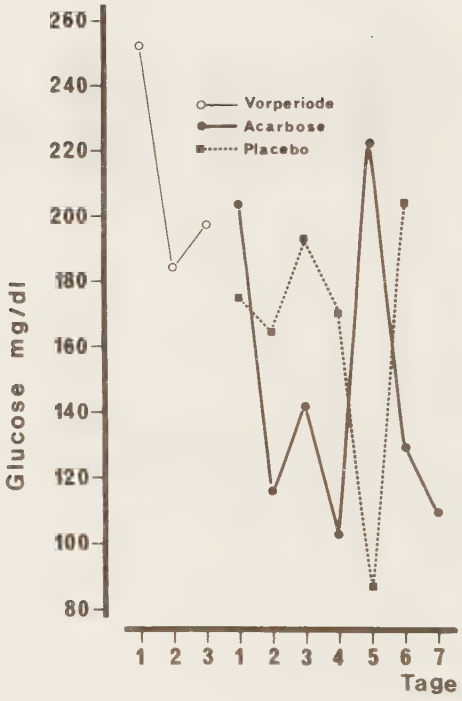

Abb. 18 Blutglucosespiegel 9^{30}_{h}
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 6

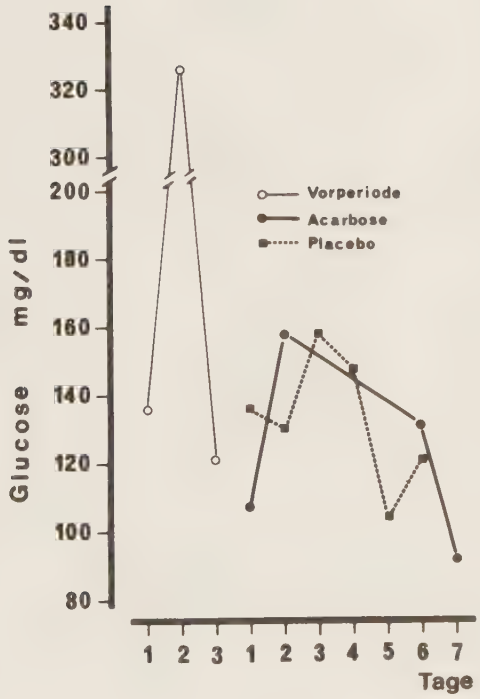

Abb. 19 Blutglucose 17^{30}h
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 6

Der Patient Nr. 7 zeigte unter Acarbose-Therapie niedrigere postprandiale Blutglucosewerte als unter Placebo (Tab. 11 und Abb. 20).

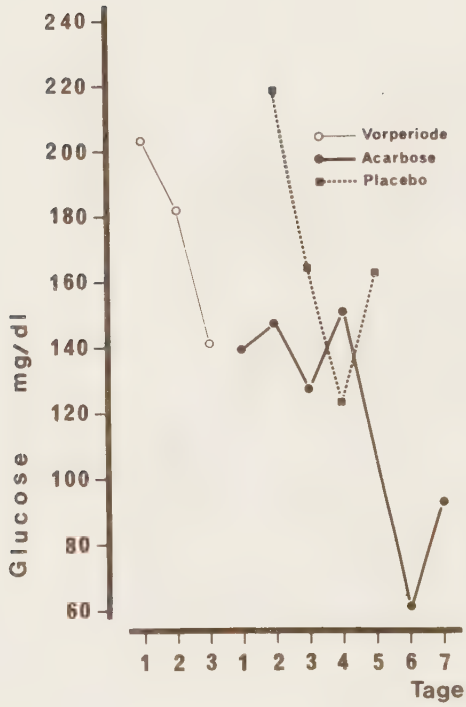

Abb. 20 Blutglucosespiegel $9^{30}h$
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 7

Die Blutglucosewerte um $17^{30}h$ schwankten um über 100 mg/dl während der Acarbose-Phase und zeigten auch höhere Werte als in der Placebo-Phase, so daß hier die Werte unter Placebo stabiler und niedriger waren (Tab. 11 und Abb. 21).

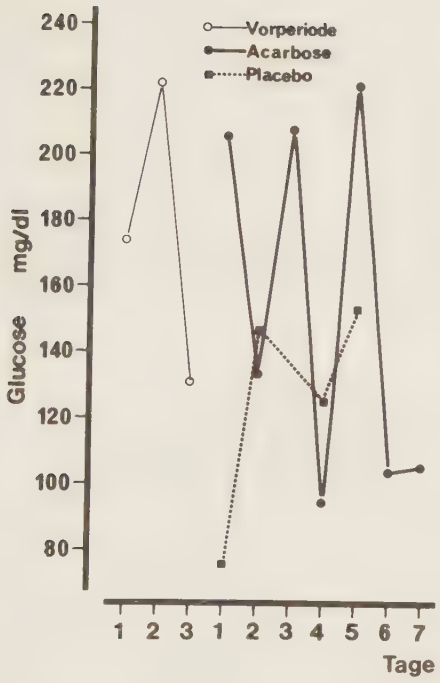

Abb. 21 Blutglucosespiegel $17^{30}h$
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 7

4.3. Harnglucose

4.3.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)

Die Glucoseausscheidung im Urin wurde nur bei den Diabetikern bestimmt.
Die Mittelwertskurve fiel unter der Therapie mit Acarbose im Gegensatz zur Behandlungsphase mit Placebo ($p \leq 0{,}001$) deutlich ab (Tab. 20 und Abb. 22).

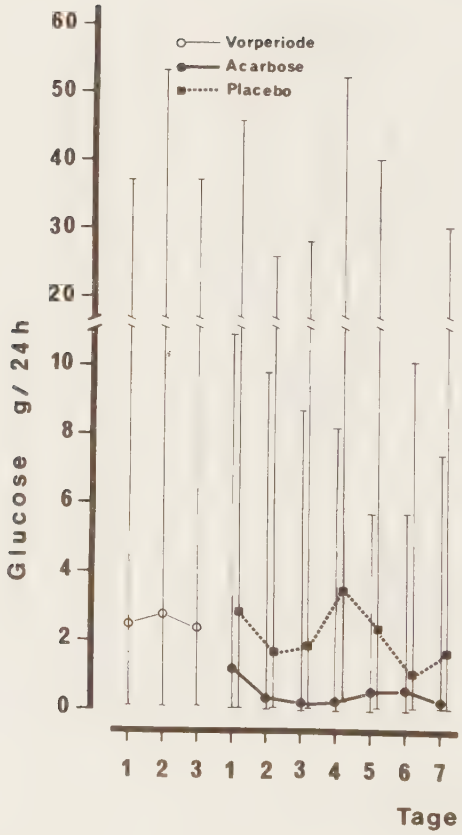

Abb. 22 Harnglucoseausscheidung
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte + SD, -SD (n = 7)

Die Darstellung der Einzelverläufe zeigte bei allen Patienten mit Ausnahme des Patienten Nr. 14, der während beider Perioden keine Glucose ausschied, eine Senkung der Uringlucoseausscheidung unter Acarbose (Tab. 21 und Abb. 23).

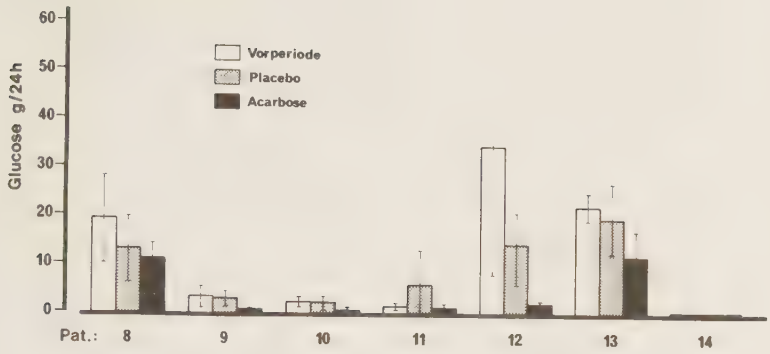

Abb. 23 Verhalten der Harnglucoseausscheidung bei den einzelnen Patienten während der 3 Perioden.
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD über eine Periode pro Patient

4.3.2. Diabetiker (Insulin)

Bei dem Patienten Nr. 6 bestand kein Unterschied zwischen beiden Perioden, da er an fast allen Tagen keine Glucose im Urin ausschied (Tab. 11 und Abb. 24).

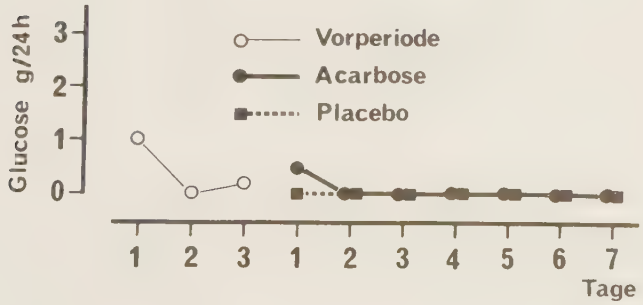

Abb. 24 Harnglucoseausscheidung
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 6

Starke Schwankungen in der Harnglucoseausscheidung während der Acarbose-Gabe waren beim Patienten Nr. 7 zu beobachten. Eine Senkung der Harnglucoseausscheidung unter Acarbose ließ sich nicht nachweisen (Tab. 11 und Abb. 25).

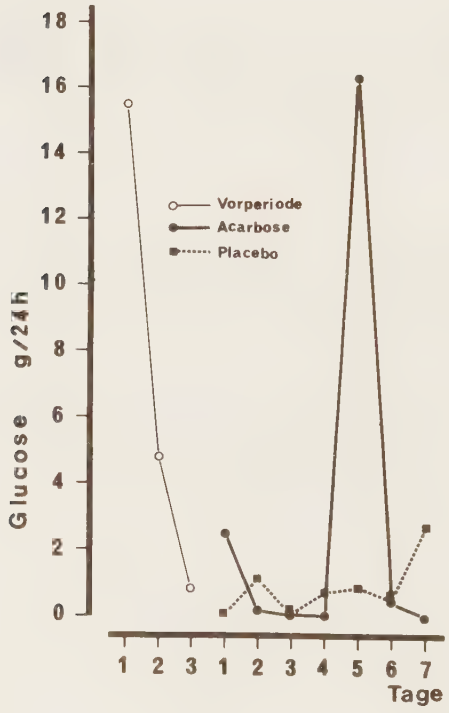

Abb. 25 Harnglucoseausscheidung
Diabetiker (Insulin)
Patient Nr. 7

4.4. Ketonkörper

Der Urin wurde täglich auf Aceton untersucht. Nur bei einem

Probanden (Patient Nr. 7) trat an 2 Tagen während der Behandlung mit Acarbose Aceton im Urin auf.

4.5. Körpergewicht

Die zu Beginn der Studie geforderte isokalorische Ernährung findet hier ihre Bestätigung: es traten keine nennenswerten Veränderungen des Körpergewichts auf.
Die zu beobachtenden Schwankungen des Körpergewichts lagen innerhalb der physiologischen Grenzen, das heißt, Zu- oder Abnahmen von durchschnittlich $\pm$ 1 kg konnten sowohl während der Acarbose -Phase als auch der Placebo-Phase registriert werden (Tab. 22, 23, 24 und Abb. 26,27, 28).

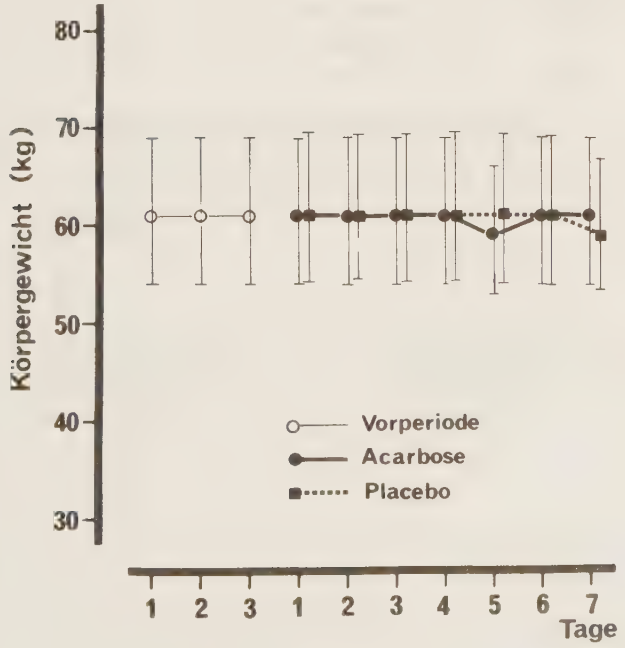

Abb. 26 Körpergewicht
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte $\pm$ SD (n = 7)

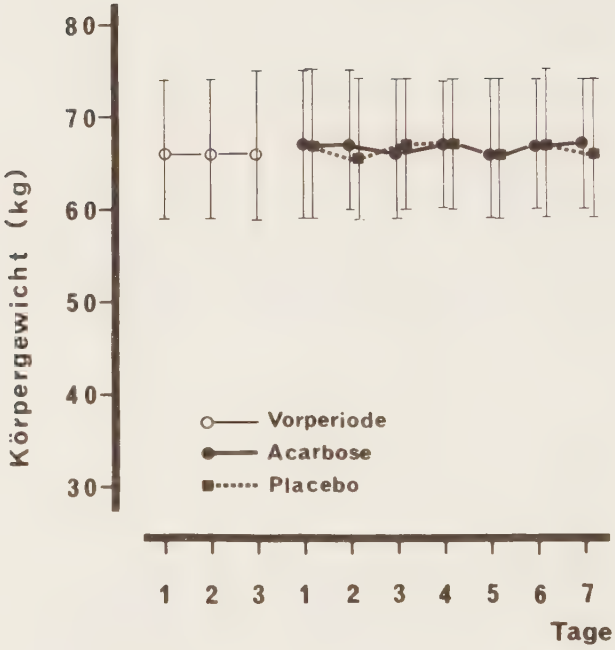

Abb. 27 Körpergewicht
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte ± SD (n = 5)

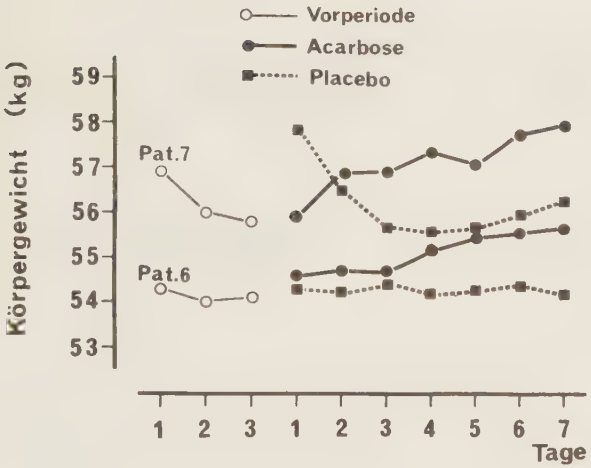

Abb. 28 Körpergewicht
Diabtiker (Insulin)
Patienten Nr. 6 und 7

4.6. Stuhlhäufigkeit

4.6.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe und Insulin)

Die Zahl der Stuhlentleerungen pro Tag blieb bei den Diabetikern durch die Acarbose-Medikation unbeeinflußt(Tab. 24,25 und Abb. 29, 30).

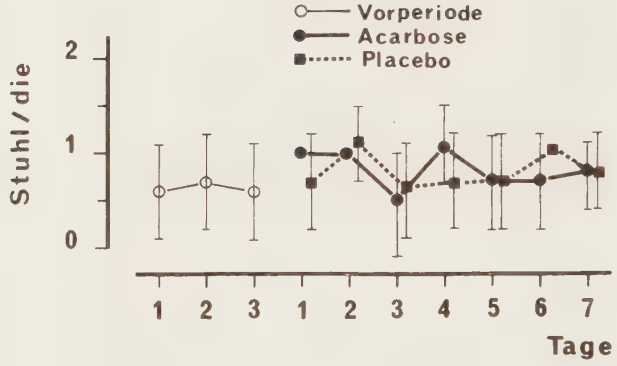

Abb. 29 Stuhlentleerungen pro Tag
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD (n = 7)

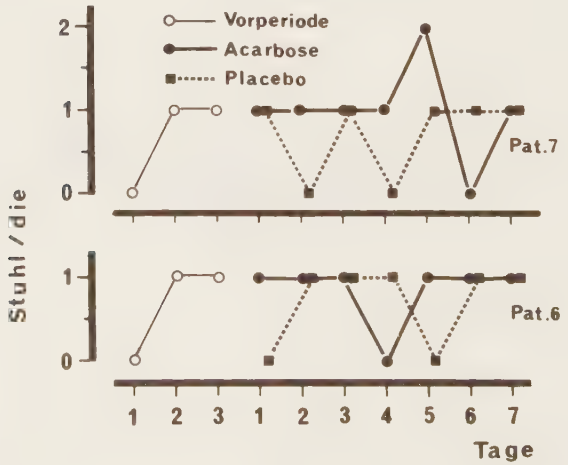

Abb. 30 Stuhlentleerungen pro Tag
Diabetiker (Insulin)
Patienten Nr. 6 und 7

4.6.2. Stoffwechselgesunde

Demgegenüber zeigte sich bei den Stoffwechselgesunden unter Acarbose-Gabe nahezu eine Verdopplung der Stuhlfrequenz im Vergleich zur Placebo-Phase (Tab. 26 und Abb. 31).

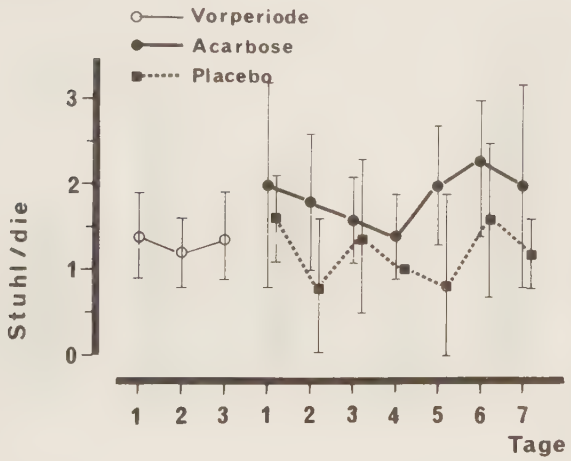

Abb. 31 Stuhlentleerungen pro Tag
Stoffwechselgesunde
Mittelwerte ± SD (n = 5)

4.7. Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure

4.7.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)

Allgemein waren im Anschluß an die Acarbose-Phase im Durchschnitt höhere Werte für Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure als im Anschluß an die Placebo-Phase zu beobachten.
Im einzelnen ergab sich folgendes Bild:
Die mittlere Cholesterinkonzentration stieg von im Durchschnitt 190 mg/dl nach der Placebo-Phase auf 240 mg/dl nach der Acarbose -Phase.

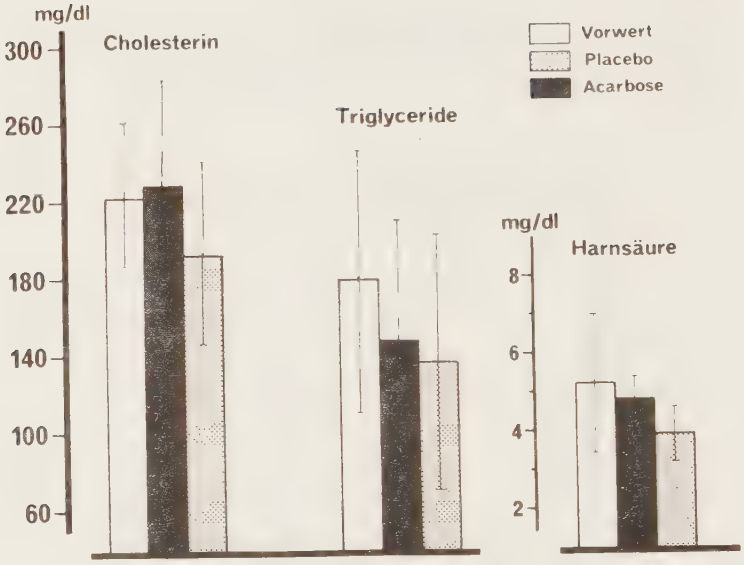

Abb. 32 Verhalten von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure
Diabetiker (Sulfonylharnstoffe)
Mittelwerte ± SD (n = 7)

Die Triglyceride lagen zu Beginn der Studie am höchsten. Der Vergleich der beiden Perioden ergab hier einen geringfügig höheren Wert der Triglyceride für die Acarbose-Phase als für die Placebo-Phase. Auch die Harnsäurekonzentration war nach der Acarbose-Behandlung im Mittel um 1 mg/dl höher (Tab. 27 und Abb. 32).

4.7.2. Stoffwechselgesunde

Der Vergleich der beiden Perioden Acarbose - Placebo ergab im einzelnen:
Die Konzentration des Cholesterins war nach Acarbose-Gabe um durchschnittlich 20 mg/dl höher als nach Placebo.

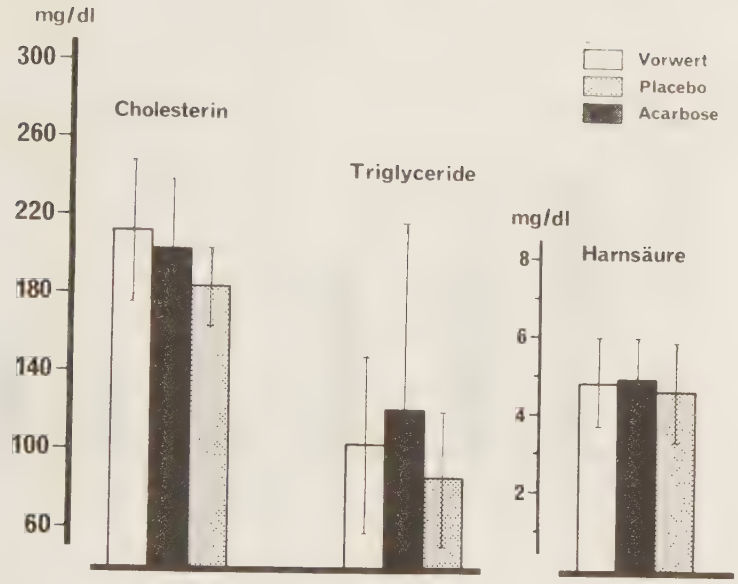

Abb. 33 Verhalten von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure Stoffwechselgesunde Mittelwerte ± SD (n = 5)

Ebenso lagen die Triglyceride unter Acarbose-Behandlung um im Mittel 30 mg/dl höher als nach Placebo. Die Harnsäurekonzentration veränderte sich unter der Therapie mit Acarbose nur unwesentlich (Tab. 28 und Abb. 33).

4.7.3. Diabetiker (Insulin)

Gegenüber den Ergebnissen bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern zeigten die drei Stoffwechselparameter Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure bei den insulinpflichtigen Diabetikern keine wesentlichen Veränderungen; lediglich Patient Nr. 6 hatte nach Acarbose eine um 20mg/dl niedrigere Cholesterin-

konzentration als nach Placebo zu verzeichnen (Tab. 29 und Abb. 34).

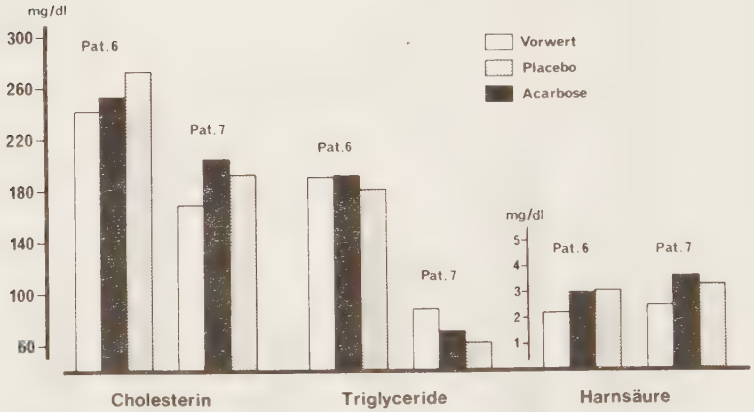

Abb. 34 Verhalten von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure
Diabetiker (Insulin)
Patienten Nr. 6 und 7

4.8. Nebenwirkungen

4.8.1. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe und Insulin)

Nebenwirkungen gastrointestinaler Art traten bei nur zwei der untersuchten Diabetiker (Patienten Nr. 8 und 11) während der Acarbose-Phase auf. Sie klagten über vermehrte Blähungen. In der Placebo-Phase waren sie beschwerdefrei. Auffallend war der unmittelbare Beginn der Beschwerden direkt am ersten Tag der Gabe von Acarbose und der sofortige Rückgang nach Beendigung der Therapie.

4.8.2. Stoffwechselgesunde

Die Nebenwirkungsrate bei den Stoffwechselgesunden war gegenüber den Diabetikern unter Acarbose-Therapie deutlich vermehrt. In

der Placebo-Phase gaben sie keine Beschwerden an, wohingegen mit Ausnahme von Patient Nr. 2 alle Probanden über starke Blähungen unter Acarbose-Gabe klagten.

Im einzelnen nannten die Patienten folgende Beschwerden unter Acarbose-Therapie:

Bei Patient Nr.1 beschränkten sich die Blähungen auf die ersten drei Tage der Acarbose-Gabe.

Patient Nr. 2 bemerkte lediglich weicher geformte Stühle, hatte aber sonst keine Beschwerden.

Bei Patient Nr. 3 nahm die Intensität der Blähungen im Verlauf der Studie während Acarbose-Gabe zu; an den letzten beiden Tagen empfand er die Beschwerden als unerträglich. Hinzu kam Völlegefühl.

Patient Nr. 4 klagte an allen Tagen der Acarbose-Periode über mäßigen Meteorismus, Diarrhoe, Müdigkeit und Appetitlosigkeit.

Patient Nr. 5 bemerkte während der Acarbose-Gabe auch starken Meteorismus, zusätzlich kam es am ersten Tag vorübergehend zu Diarrhoen. Ab dem fünften Tag traten außer den Blähungen ungewohnte Müdigkeit und Lustlosigkeit auf.

5. DISKUSSION

5.1. B-Zell-Funktion

In der Literatur werden stark unterschiedliche Normalwerte für die C-Peptidausscheidung angegeben.

Normalpers.	Diabetiker Typ II		Diabetiker Typ I	Autor
$36 \pm 4 \mu g$	$24 \pm 7 \mu g$		$1{,}1 \pm 0{,}5 \mu g$	HORWITZ 1977
	nonobese	obese		
$81 \pm 36 \mu g$	$53 \pm 34 \mu g$	$61 \pm 35 \mu g$	$10 \pm 10 \mu g$	KUZUYA 1978
$44{,}2 \begin{smallmatrix}+\ 9{,}8 \\ -\ 8{,}0\end{smallmatrix} \mu g$	$54 \begin{smallmatrix}+\ 22 \\ -\ 16\end{smallmatrix} \mu g$		$11{,}5 \begin{smallmatrix}+\ 36 \\ -\ 8{,}7\end{smallmatrix} \mu g$	HEDTMANN 1980

Auch bei unseren Untersuchungen zeigten sich starke Schwankungen. Betrachtet man nur die Werte des ersten Tages der Vorperiode, ergeben sich folgende Mittelwerte:

Normalpersonen $69{,}3 \begin{smallmatrix}+\ 12{,}6 \\ -\ 10{,}6\end{smallmatrix} \mu g$

Diabetiker (Typ II) $43{,}7 \begin{smallmatrix}+\ 38{,}0 \\ -\ 20{,}3\end{smallmatrix} \mu g$

Es fällt die starke Streuung insbesondere bei den Erwachsenen-Diabetikern auf.

Insgesamt zeigten die mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker am Ende der Acarbose-Periode eine bessere Stoffwechsellage als zu Beginn der Studie. Sowohl die mittleren Blutglucosewerte als auch die mittlere Gesamtmenge der pro 24 Stunden ausgeschiedenen Harnglucose waren in der Acarbose-Phase signifikant niedriger als in der Placebo-Phase. Entsprechend veränderte sich auch die Gesamt-24-h-C-Peptidausscheidung im Urin. Es zeigte sich deutlich, daß unter Acarbose-Gabe die mittlere C-Peptidausscheidung im Urin über 24 Stunden geringer war.

Da C-Peptid und Insulin in äquimolarem Verhältnis von den B-Zellen des Pankreas in die Blutbahn abgegeben werden, kann man von der Menge des ausgeschiedenen C-Peptids auf die sezernierte Insulinmenge schließen. (HORWITZ et al. 1975, KEMMLER et al. 1971,

KEMMLER et al. 1973, RUBENSTEIN et al. 1972).
Durch unsere Ergebnisse läßt sich belegen, daß als Antwort auf die verzögerte Glucoseaufnahme aus dem Blut bei Acarbose-Gabe weniger Insulin über 24 Stunden sezerniert wurde. Die Tatsache, daß C-Peptid unter Acarbose in geringerem Maße ausgeschieden wurde, läßt den Schluß auf einen verminderten Insulinbedarf unter Acarbose zu, was man als Zeichen für eine bessere Stoffwechsellage werten kann.
Betrachtet man die Patienten jedoch einzeln, ergibt sich eine differenziertere Aussage:
Vergleicht man die 9^{30}h-Blutglucosewerte während der Acarbose-Phase mit denen der Placebo-Phase, so zeigten lediglich 4 von 7 Patienten (Nr. 9,10,12,14) niedrigere Blutglucosewerte unter Acarbose-Gabe. Bei den 17^{30}h-Blutglucosewerten zeigten 4 Patienten (Nr. 9, 1o, 13, 14) deutlich niedrigere Werte und 2 Patienten (Nr. 8,9) geringfügig niedrigere Werte während der Acarbose-Phase. Bezüglich der Harnglucoseausscheidung ist bei 6 Patienten die Senkung unter Acarbose-Phase besonders deutlich und bei einem Patienten gering niedriger. Man sieht jedoch nicht bei allen Patienten Auswirkungen der geänderten Stoffwechsellage auf die C-Peptidausscheidung (Abb. 35).

Pat.	8	9	10	11	12	13	14
BG 9^{30}	0	++	+	0	++	0	++
BG 17^{30}	+	++	+	-	+	-	+
Harn-gluc.	+	+	+	+	++	++	0
C-Pep.	0	0	+	++	+	++	++

Abb. 34 Veränderung der Parameter des Glucosestoffwechsels während der Acarbose-Periode im Vergleich zur Placebo-Phase. Diabetiker (Sulfonylharnstoffe).

\+ = BG-Senkung, Senkung der C-Peptidausscheidung im Urin

++ = stärkere BG-Senkung, stärkere Senkung der Harnglucoseausscheidung, stärkere Senkung der C-Peptidausscheidung im Urin.

0 = Keine Veränderung.

\- = BG-Erhöhung

5 von 7 Patienten zeigen eine Verringerung der C-Peptidausscheidung in der Acarbose-Phase. Dies entspricht der Erwartung, daß die durch Acarbose gesenkten Blutglucosespiegel auch regulativ auf die Insulinsekretion einwirken. Auffällig ist dabei, daß der stärkste Abfall der C-Peptidausscheidung bei den Patienten zu beobachten war, deren C-Peptid-Ausgangsniveau am höchsten lag. Demgegenüber zeigt ein Patient (Nr. 9) zwar Veränderungen bei den Blutglucosewerten und der Harnglucoseausscheidung, jedoch keine nennenswerte Veränderung in der C-Peptid-Ausscheidung, die bei diesem Patienten mit Werten von 11,0 g/24h weit unter der Norm liegt. Eine hohe C-Peptidausscheidung würde somit auf eine noch vorhandene Regulierbarkeit der Insulinsekretion durch den Blutglucosespiegel hinweisen, wohingegen eine niedrige C-Peptidausscheidung eine nicht mehr regulierbare, eine "starre" Insulinsekretion andeutet.

Einen anderen Effekt sieht man bei einem weiteren Patienten (Nr. 11): Veränderungen im Blutglucosespiegel treten nicht auf, demgegenüber sind die Harnglucose- und C-Peptidausscheidung stark vermindert, so daß man hier doch einen verminderten Insulinbedarf und eine verbesserte Stoffwechsellage postulieren kann. Eine mögliche Ursache hierfür liegt in der beschränkten Aussagekraft von punktuellen Blutglucose-Einzelbestimmungen im Hinblick auf die Bestimmungen von Harnglucose und C-Peptid über 24 Stunden, die den Gesamtstoffwechsel über einen längeren Zeitraum erfassen. Insgesamt sieht man bei 4 von 7 Patienten einen gebesserten Kohlenhydratstoffwechsel nach Acarbose-Gabe im Vergleich zu Placebo.

Wie auch andere Arbeiten belegen, kann bei den mit Sulfonylharnstoff behandelten Diabetikern von einem positiven Einfluß des Medikaments Acarbose auf den Blutglucosespiegel gesprochen werden (DROST et al. 1979, SACHSE et al. 1978).

Untersuchungen über die Senkung des Insulinspiegels (HILLEBRAND et al. 1979) unter Acarbose bestätigen unsere Ergebnisse über eine verminderte C-Peptidausschüttung während der Acarbose-Phase. HILLEBRAND et al. (1979) bestimmten in ihren Arbeiten den Serum-insulinspiegel nur innerhalb von 180 Minuten nach Gabe des Medikaments und einer Testmahlzeit. Ein späterer bzw. protrahierter

Anstieg des Seruminsulinspiegels, bedingt durch die verzögerte Aufnahme der Kohlenhydrate aus der Nahrung nach Acarbose-Gabe, kann deshalb von diesem Autor nicht miterfaßt werden. Mit Hilfe der Messung der C-Peptidausscheidung untersucht man einen längeren Zeitraum und kommt zu einer Aussage über länger anhaltende Veränderungen. Auswirkungen auf die C-Peptidausscheidung können nur bei den Patienten gesehen werden, bei denen noch eine ausreichende B-Zellfunktion vorhanden ist und genügend Insulin produziert wird und die B-Zellen des Pankreas noch stimulierbar sind. Bei Untersuchung mit kontinuierlicher Messung der Insulinsekretion bestätigen sich unsere Befunde.

JAEGER et al. (1978) und RAPTIS et al. (1980) maßen den Insulinbedarf kontinuierlich mittels des künstlichen Pankreas bei insulinpflichtigen Diabetikern und fanden auch hier einen verminderten Insulinbedarf unter Acarbose-Behandlung.

Bei den beiden mit Insulin behandelten Diabetikern mit komplettem Insulinmangel war keine Besserung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Acarbose-Behandlung zu verzeichnen.

In der C-Peptidausscheidung war erwartungsgemäß - wegen der geringen Eigenproduktion an Insulin - keine Änderung festzustellen.

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (SACHSE et al. 1979, WALTON et al. 1979) fanden wir keine signifikante Änderung der Blutglucosewerte und der Harnglucoseausscheidung in der Acarbose -Periode.

Die stoffwechselgesunden Probanden zeigten weder bei den Blutglucosewerten noch bei der C-Peptidausscheidung im 24-h-Urin eine nennenswerte Veränderung unter Acarbose-Gabe im Vergleich zu Placebo.

Betrachtet man die Probanden einzeln, so fällt auf, daß ein Proband (Nr. 2) unter Acarbose eine Senkung des Blutglucosespiegels und ebenso eine niedrigere C-Peptidausscheidung im Urin aufweist (Abb. 36).

Bei den übrigen Probanden sind die Blutglucosewerte unter Acarbose-Gabe eher höher als im Vergleich zur Placebo-Phase. Die C-Peptidausscheidung im Urin ist bei einem Probanden (Nr.1) niedriger und bei einem weiteren (Nr.4) geringfügig niedriger.

Pat.	1	2	3	4	5
BG 9^{30}	-	+	-	-	-
BG 17^{30}	0	+	-	-	-
C-Pep.	+	++	-	+	-

Abb. 36 Veränderung der Parameter des Glucosestoffwechsels während der Acarbose-Phase im Vergleich zur Placebo-Phase Stoffwechselgesunde

\+ = BG-Senkung, Senkung der C-Peptidausscheidung im Urin

\- = BG-Erhöhung, Erhöhung der C-Peptidausscheidung im Urin

++ = starke Senkung der C-Peptidausscheidung im Urin

0 = keine Veränderung

Zwei Probanden (Nr. 3,5) haben sogar eine höhere C-Peptidausscheidung unter Acarbose. Insgesamt sieht man bei dem Kontrollkollektiv keine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels unter Acarbose-Gabe. Eine systematische Veränderung ist nicht nachweisbar.
Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Autoren.
HILLEBRAND et al. (1978, 1979) berichteten über signifikante Senkungen des Blutglucose- und Insulinspiegels nach Gabe von Acarbose im Gegensatz zur Gabe eines Placebos.
Diese Diskrepanz zwischen beiden Untersuchungen ist erklärbar durch folgende Unterschiede zwischen beiden Studien:
Unsere Studie:

1. Normaler Kohlenhydratgehalt (ca. 40%, entspricht einem üblichen KH-Anteil der Diät bei Diabetes mellitus) der Mahlzeiten und Verteilung der Kohlenhydrate auf 6 Mahlzeiten/die (entsprechend der Diät bei Diabetes mellitus).
2. Niedrige postprandiale Blutglucosewerte (um 100 mg%), die bereits so niedrig sind, daß eine weitere Senkung der Blutglucosewerte wahrscheinlich durch eine einsetzende Gegenregulation verhindert wird.

Studie von HILLEBRAND et al. (1978, 1979)

1. Es fand sich eine Abhängigkeit der Blutglucosespiegel unter Acarbose von der zugeführten Kohlenhydratmenge. Bei hohem Kohlenhydratanteil der Testmahlzeit (60%) erfolgt eine deutlichere Senkung der Blutglucosespiegel als bei geringerem Kohlenhydratanteil der Testmahlzeit (40%).

2. Darüberhinaus wurden den Probanden lediglich 3 Mahlzeiten à 900 kcal verabreicht, so daß selbst bei einem Kohlenhydratanteil von 40% eine relativ hohe Gesamtmenge pro Mahlzeit resultiert.

Demgegenüber wurden in unserer Studie, bei etwa gleich hoher Tageskalorienzahl und gleichem Kohlenhydratanteil der Nahrung und Verteilung der Kalorien auf 6 Mahlzeiten, den Probanden absolut gesehen sehr viel geringere Kohlenhydratmengen pro Mahlzeit zugeführt.

3. Die postprandialen Blutglucosewerte liegen mit um 140 mg% bei Placebo-Gabe in der Hillebrand-Studie deutlich höher gegenüber 100 mg% bei unseren Probanden nach einer Mahlzeit mit normalem Kohlenhydratanteil (40%). Die nachfolgend beschriebene Senkung der Blutglucosewerte um durchschnittlich 30 mg% wird deshalb möglich, da das vorher grenzwertig erhöhte Blutglucoseniveau in den Bereich der Norm verlagert wird und hierbei eine sehr viel geringere körpereigene Gegenregulation erwartet werden kann, als wenn man in gleicher Weise die Blutglucosespiegel um 30 mg% von einem niedrigeren normalen Niveau in fast hypoglykämische Bereiche senken wollte.

Bei nachgewiesener Abhängigkeit der Acarbose-Wirkung vom Kohlenhydratgehalt der Nahrung ist daher eine geringere Auswirkung auf den Blutglucosespiegel verständlich.

Daraus läßt sich schließen, daß bei normalem Kohlenhydratgehalt der Nahrung und niedrigen postprandialen Blutglucosewerten keine Veränderung der Stoffwechsellage durch Acarbose erzielt werden kann.

Entsprechend erkennt man keine Auswirkungen der Acarbose-Gabe auf die Menge des sezernierten Insulins, gemessen am Parameter der C-Peptidausscheidung im Urin.

5.2. Veränderung anderer Stoffwechselparameter

Sowohl die mit Sulfonylharnstoffen als auch die mit Insulin behandelten Diabetiker zeigten im Anschluß an die Acarbose-Phase im Durchschnitt höhere Werte des Cholesterin-, Triglycerid- und Harnsäurespiegels als im Anschluß an die Placebo-Phase.
Jedoch lagen die Werte der Vorperiode bei den mit Sulfonylharnstoff behandelten Diabetikern (außer für das Cholesterin) höher als nach den folgenden Untersuchungsperioden.
Der Abfall der Werte beim Übergang von der Vorperiode zur Placebo- bzw. Acarbose-Periode könnte durch den Einfluß des stationären Aufenthalts, regelmäßige Mahlzeiten und genaue Einhaltung einer Diät, d.h. niedrigere BG-Mittelwerte und weitgehend Verzicht auf Alkohol bedingt sein.
Die stoffwechselgesunden Probanden ließen keinen eindeutigen Einfluß der Acarbose-Gabe auf die Cholesterin-, Triglycerid und Harnsäurespiegel erkennen.
HILLEBRAND et al. (1979) und SACHSE et al. (1979) fanden in ihren Arbeiten ebenfalls keine Veränderung der oben genannten Stoffwechselparameter im Nüchternblut.
Jedoch berichteten HILLEBRAND et al. (1979) über einen Abfall der postprandialen Triglyceridwerte bei erhöhten Nüchtern- Triglyceridwerten und Adipositas. RAPTIS et al. (1980) beschreiben in einer Langzeituntersuchung eine Senkung der Triglyceridwerte bei insulinabhängigen Diabetikern.

5.3. Verträglichkeit

Unter der Acarbose-Gabe trat bei den Diabetikern als Nebenwirkung vermehrt Meteorismus auf.
Bei den stoffwechselgesunden Probanden waren diese Nebenwirkungen wesentlich stärker ausgeprägt. Sie klagten erheblich mehr über Flatulenz, schmerzhaften Meteorismus und Diarrhoe während der Acarbose-Phase.
Diese Erscheinungen sind folgendermaßen zu erklären:
Die im Dünndarm unter dem Einfluß der Medikamentengabe nicht resorbierten Kohlenhydrate werden nachfolgend durch die Dickdarmbakterien fermentiert. Die daraus resultierende gesteigerte in-

testinale Gasproduktion führt zu den typischen Symptomen der Kohlenhydrat-Malabsorption, nämlich Flatulenz und Durchfällen (CASPARY et al. 1979).
Auffallend ist, daß bei der Gruppe der stoffwechselgesunden Probanden die oben genannten Nebenwirkungen besonders ausgeprägt auftraten, obwohl die Acarbose-Gabe gerade bei diesen Probanden keinen Einfluß auf den Blutglucosespiegel hatte.
Der Meteorismus zeigt die Wirksamkeit von Acarbose bei Gesunden an, die sich der besseren Blutglucose-Regulation wegen bei ihnen nicht in Unterschieden der Blutglucose-Spiegel ausdrückt.
Langzeituntersuchungen (SACHSE et al. 1982) zeigen jedoch, daß diese Nebenwirkungen bei längerer Einnahme von Acarbose verschwinden.

5.4. Körpergewicht

Obwohl in einigen Studien bis zu 64% Kohlenhydratmalabsorption, gemessen an dem H_2-Gehalt der Atemluft, nach Acarbose-Gabe beschrieben wurde (CASPARY et al. 1979, CASPARY 1978, TAYLOR et al. 1978) und in tierexperimentellen Untersuchungen Gewichtsreduktionen gezeigt wurden (PULS 1977, KRAUSE et al. 1978), konnten wir eine Gewichtsabnahme in unserer Studie nicht bestätigen.
Untersuchungen zur Verminderung der Nebenwirkungen mittels Gabe von Neomycin und DPS vermochten keine wesentliche Besserung zu erbringen.
Es ließ sich lediglich durch die zusätzliche Verabreichung von Guar eine Verhinderung der oben erwähnten, vermehrten H_2-Abatmung erreichen (JENKINS 1979, TAYLOR et al. 1978, HILLEBRAND 1980, CASPARY 1979).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde der Einfluß der Gabe eines oral applizierten Disaccharidase-Inhibitors (Acarbose) auf die Resorption von Kohlenhydraten und die Insulinfreisetzung am Parameter der C-Peptidausscheidung im Urin an 5 stoffwechselgesunden Probanden, 7 mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern und 2 mit Insulin behandelten Diabetikern im Vergleich zur Gabe eines Placebos.
Die Probanden erhielten eine isokalorische, bedarfsdeckende, auf 6 Mahlzeiten verteilte Kost.
Nach einer Vorperiode von 3 Tagen wurden die Probanden in zufälliger Reihenfolge nacheinander jeweils 7 Tage mit Acarbose bzw. Placebo (Dosis 6 Tbl. à 100 mg/die) behandelt (Einfachblindversuch).
Im Vergleich zu Placebo konnte unter Acarbose-Gabe bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern eine signifikante Senkung der postprandialen Blutglucose-Mittelwerte, der Glucoseausscheidung im 24-h-Urin und der C-Peptidausscheidung im 24-h-Urin beobachtet werden. Im einzelnen war dieser Effekt jedoch nur bei ca. der Hälfte der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker zu beobachten.
Diese Stoffwechselwirkungen konnten bei den stoffwechselgesunden Probanden und den beiden mit Insulin behandelten Diabetikern nicht gefunden werden.
Bei allen 3 untersuchten Gruppen zeigte sich kein Einfluß des Medikaments auf das Körpergewicht und den Verlauf der Triglycerid-, Cholesterin- und Harnsäurewerte.
Nebenwirkungen wie Meteorismus und Flatulenz wurden von den stoffwechselgesunden Probanden als besonders unangenehm empfunden. Demgegenüber traten diese Beschwerden bei den Diabetikern in deutlich geringerem Maße auf.
Acarbose könnte als Ergänzung zur konventionellen Therapie des Diabetes mellitus bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern den Kohlenhydratstoffwechsel verbessern und beispielsweise die Notwendigkeit zur Umstellung von Tabletten auf Insulin hinauszögern.
Anhand der verminderten C-Peptidausscheidung unter Acarbose-Gabe konnte auf einen "insulinsparenden" Effekt geschlossen werden. Da die erhoffte Acarbose-Wirkung jedoch nicht bei jedem Patienten beobachtet wird, müßte die individuelle Ansprechbarkeit vor Gabe des Medikaments überprüft werden.

Klinische Daten der Diabetiker zu Beginn der Studie

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Körpergewicht (kg)	Broca-Index	Creatinin-Clearance (ml/min)	Harnsäure (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
F.S. 6	w	68	150	54,3	1,20	84,6	2,2	242	190
R.J. 7	m	67	161	56,9	0,93	98,8	2,5	169	88
G.H. 8	w	66	156	51,4	1,02	91,9	5,1	193	186
R.K. 9	m	66	170	60,1	0,86	99,0	4,0	209	83
H.J.10	m	70	163	61,5	0,98	99,9	5,6	171	103
M.D.11	w	73	156	60,5	1,20	106,0	4,0	260	240
M.Da.12	w	50	167	58,0	0,96	102,0	2,7	279	158
T.S.13	m	73	173	71,7	0,98	96,1	8,0	239	217
M.V.14	w	63	160	72,5	1,33	92,0	7,0	220	264
$\bar{x}$		66,2	w:157,9 m:166,7	59,3 62,5	1,14 0,94	96,7	4,6	220,2	170
SD±		6,9	w: 6,3 m: 5,7	8,1 6,4	0,15 0,06	6,4	2,0	38,4	66,6

$$\text{Broca-Index} = \frac{KG}{NG}$$

KG = aktuelles Körpergewicht in kg
NG = Normgewicht nach Broca in kg mit Modifikation der Berechnungsformel bei Frauen

$$NG = KL - 100$$

$$Ng = KL - 100 - \frac{KL - 100}{10}$$

KL = Körperlänge in cm

(GRIES et al. 1976)

Tab. 1

Klinische Parameter der Diabetiker zu Beginn der Studie

Patient Nr.	BSG (mm)	Hb (g/dl)	Ery. (Mill./ l)	Leuko. (/l)	Harnstoff i.S.(mg/dl)	Creatinin i.S. (mg/ dl)	GOT (U/l)	γ-GT (U/l)	alk. Phosphatase (U/l)
6	10/26	13,7	4,6	5850	40,0	1,12	14	73	115
7	4/11	15,0	5,1	11700	37,0	0,88	7	31	170
8	15/38	14,2	4,9	7240	46,0	0,88	7	10	-
9	3/ 8	15,7	5,4	7630	58,0	1,22	4	12	96
10	4/11	15,8	5,1	8360	34,9	0,94	8	7	38
11	8/27	14,7	4,56	7180	34,6	0,86	14	45	113
12	10/32	13,7	4,52	4009	33,0	0,78	5	16	84
13	16/34	16,3	5,35	5940	41,0	0,91	9	16	51
14	24/57	14,9	4,83	10020	46,0	0,72	13	24	124

Tab. 2

Klinische Daten der Stoffwechselgesunden zu Beginn der Studie

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Körper-gewicht (kg)	Broca-Index	Creatinin-Clearance (ml/min)	Harnsäure (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
C.O.1	w	28	167	69,1	1,14	124	3,5	211	68
U.L.2	m	27	193	73,5	0,79	114,1	5,5	262	95
G.S.3	m	24	177	61,4	0,79	134,8	5,2	175	128
K.I.4	w	30	167	58,0	0,96	95,6	3,7	180	57
D.S.5	m	24	174	74,5	1,0	109,5	6,5	233	167
$\bar{x}$		26,6	w:167,0 m:181,3	63,5 69,5	1,05 0,85	117,1	4,9	212,2	103
SD		2,6	w: 0,0 m: 10,2	7,8 1,3	0,12 0,12	16,6	1,3	36,5	45,0

Tab.3

Klinische Parameter der Stoffwechselgesunden zu Beginn der Studie

Patient Nr.	BSG (mm)	HB (g/dl)	Ery. (Mill./l)	Leuko. (/l)	Harnstoff i.S.(mg/dl)	Creatinin i.S.(mg/dl)	GOT (U/l)	γ-GT (U/l)	alk. Phosphatase (U/l)
1	7/18	13,1	4,26	8000	16,4	0,71	11	9	84
2	1/ 4	13,8	4,87	9250	39,6	0,95	24	12	130
3	4/10	14,3	4,76	6200	39,9	0,83	8	8	66
4	6/20	12,7	3,96	9140	29,2	0,95	6	4	45
5	1/ 3	14,4	4,87	6620	26,0	1,28	9	6	82

Tab.4

Diät und Behandlung der Diabetiker

Patient Nr.	Kcal/die	Kohlenhydrate (g/die)	(%)	Fett (g/die)	(%)	Eiweiß (g/die)	(%)	Brot-einheiten	Behandlung
6	1500	147	40	62	40	72	20	11	Leo NPH$^{R}_{R}$ 36/12 I.E.
7	2200	222	41	86	40	102	19	17	Leo NPH$^{R}_{R}$ 28/ 0 I.E.
8	1700	176	40	93	48	59	12	13	-
9	2100	202	40	92	40	98	20	16	Euglucon 5$^{R}_{R}$ 15 mg
10	1800	172	39	67	37	102	24	13	Euglucon 5$^{R}_{R}$ 15 mg
11	1800	174	40	75	40	84	20	13	Euglucon 5$^{R}_{R}$ 15 mg
12	1600	143	39	67	43	62	18	11	Euglucon 5$^{R}_{R}$ 15 mg
13	2000	194	40	87	40	92	20	15	Glurenorm^{R} 60 mg
14	1200	120	42	38	31	78	27	9	Euglucon 5$^{R}_{R}$ 15 mg

Tab. 5

Diät der Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Kcal/die	Kohlenhydrate (g/die)	(%)	Fett (g/die)	(%)	Eiweiß (g/die)	(%)	Alkohol (g/die)	(%)
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	3690	460	53,1	111	29,0	109	12,7	26,0	5,2
3	2700	306	45,8	113	38,3	106	15,9	-	-
4	3200	191	24,5	191	55,3	114	14,6	25,0	5,5
5	2010	230	47,0	82	38,0	38	7,9	20,0	7,1

Tab. 6

C-Peptid/24h-Urin (µg/24h) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	47,5	53,2	66,0	49,3	50,7	26,8	28,0	36,7	40,3	47,2	45,1	60,2	27,0	28,4	41,4	34,9	52,8
9	12,1	11,5	11,2	15,7	10,3	12,0	9,6	-	12,5	10,8	16,4	11,5	12,1	12,6	11,7	9,3	13,7
10	42,9	57,5	70,3	40,0	28,8	56,7	57,6	40,8	44,4	44,8	84,6	57,0	64,7	75,9	60,7	45,9	54,0
11	52,5	58,5	187,5	57,0	53,5	56,2	58,3	54,2	93,5	78,0	112,5	105,0	82,8	103,5	82,5	143,0	117,0
12	48,7	46,2	37,8	19,2	21,6	24,7	22,5	26,6	27,9	26,4	35,0	29,4	42,0	55,5	30,0	21,8	42,0
13	97,5	63,0	70,0	48,6	91,0	78,0	99,0	85,0	47,2	85,0	60,0	121,5	153,0	99,0	73,5	81,0	112,8
14	49,5	118,2	192,5	165,0	54,4	104,5	-	76,0	107,8	117,0	259,0	-	75,0	105,3	117,0	77,6	132,0
n	7	7	7	7	7	7	6	6	7	7	7	6	7	7	7	7	7
$\bar{x}$	43,7	49,3	65,1	43,0	36,5	41,1	35,5	49,0	43,5	46,4	62,7	49,5	50,5	55,5	48,4	43,5	60,2
SD +	81,8	100,0	172,4	93,2	75,5	86,9	82,0	76,6	90,1	104,4	151,9	118,9	116,2	123,9	104,5	108,5	133,3
SD -	23,4	24,3	24,6	19,8	17,6	19,4	15,3	31,4	21,0	20,6	25,9	20,6	21,9	24,9	22,4	17,4	27,1

Tab. 7

C-Peptid/24-h-Urin (µg/24h) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.	Vorperiode			Placebo			Bay g 5421		
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
8	3	55,5	9,4	7	41,4	12,3	7	39,9	9,9
9	3	11,6	0,5	7	12,5	2,2	6	11,8	2,2
10	3	56,9	1,4	7	55,9	25,6	7	44,7	10,0
11	3	99,5	76,3	7	106,6	20,9	7	64,4	15,3
12	3	44.3	5,7	7	36,5	11,0	7	24,1	3,1
13	3	76,7	17,9	7	100,1	31,9	7	76,3	20,4
14	3	120,1	71,5	6	127,7	68,0	6	104,1	37,8

Tab. 8

C-Peptid/24-h-Urin (µg/24h) bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	62,8	55,2	31,7	52,2	46,2	55,6	81,9	84,6	49,0	92,5	69,7	86,1	58,3	45,9	96,7	97,8	71,4
2	84,1	65,9	30,3	23,7	34,7	20,1	37,1	17,6	20,7	27,5	39,4	44,4	103,1	27,9	77,3	43,6	51,9
3	81,9	79,2	77,0	41,9	51,6	68,3	52,9	42,9	84,6	59,6	71,2	31,9	26,3	13,5	51,9	34,9	82,9
4	61,8	91,7	75,5	37,5	44,2	52,7	43,9	54,0	42,5	54,7	35,9	62,0	64,6	38,3	40,9	43,2	68,8
5	59,6	69,0	77,2	41,4	34,9	28,3	50,9	33,3	53,7	49,0	62,5	55,7	88,5	52,8	51,5	37,6	41,0
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	69,3	71,2	53,3	41,4	45,9	51,3	51,8	44,7	42,4	50,9	49,3	48,4	49,2	32,0	55,6	51,0	63,6
S +	81,8	86,2	87,5	59,8	54,9	90,0	69,6	79,6	70,4	79,8	68,6	73,0	87,9	54,7	86,3	75,7	79,4
S -	58,6	58,8	32,5	28,6	38,3	29,2	38,5	25,0	25,5	32,4	35,4	32,0	27,5	18,8	35,7	34,4	50,9

Tab.9

C-Peptid/24-h-Urin (µg/24h) bei Stoffwechselgesunden

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.	Vorperiode			Placebo			Bay g 5421		
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
1	3	49,9	16,2	7	75,1	19,5	7	66,0	19,5
2	3	60,1	27,4	7	55,4	25,9	7	25,9	7,5
3	3	79,4	2,4	7	44,7	25,1	7	57,4	15,1
4	3	76,3	14,9	7	50,5	13,9	7	47,0	6,7
5	3	68,6	8,8	7	41,7	9,8	7	55,7	16,8

Tab.10

Diabetiker (Insulin)

C-Peptid/24h-Urin (µg/24h)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
6	7,6	6,4	9,0	7,0	11,8	19,9	3,7	7,2	10,4	8,4	11,2	8,0	6,7	5,9	10,9	14,5	18,1
7	8,5	6,8	5,5	3,3	-	1,6	4,3	3,0	-	4,8	-	15,3	2,2	4,4	4,0	4,8	5,5

Blutglucose 9^{30}h (mg/dl)

6	252	184	197	204	116	142	103	222	129	109	175	164	193	170	87	204	-
7	203	182	141	139	147	127	151	-	61	93	-	218	164	123	162	-	-

Blutglucose 17^{30}h (mg/dl)

6	136	326	121	107	158	-	-	-	131	92	136	130	158	148	104	121	-
7	174	222	131	206	134	208	94	222	104	106	75	147	-	125	153	-	-

Harnglucose (g/24h)

6	1,0	0	0,2	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	15,5	4,8	0,8	2,5	0,1	0	0	16,3	0,4	0	0	1,1	0	0,7	0,8	0,4	2,7

Tab. 11

Blutglucose $9^{30}h$ (mg/dl) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	305	360	357	327	370	304	335	346	345	312	280	370	350	360	305	327	-
9	243	210	234	198	152	200	200	220	214	172	204	203	210	225	277	224	244
10	193	140	163	138	143	141	117	111	139	108	160	142	186	147	192	132	128
11	145	218	-	-	203	243	187	144	205	177	215	111	242	203	220	195	185
12	211	257	190	205	171	172	183	170	181	186	212	260	221	208	230	226	218
13	205	251	267	205	249	224	215	203	227	139	169	240	64	235	265	271	230
14	160	169	-	171	182	148	114	135	95	109	-	213	236	185	-	-	-
n	7	7	5	6	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	6	6	6
$\bar{x}$	203	220	233	200	199	197	181	178	187	161	203	205	195	215	245	220	196
SD +	260	298	316	266	277	261	263	259	281	233	248	306	332	283	290	300	254
SD -	158	162	172	150	143	149	125	122	125	112	166	138	115	164	206	162	151

Tab. 12

Blutglucose 17^{30}h (mg/dl) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	207	192	266	203	268	213	220	232	247	250	230	260	249	262	243	-	-
9	205	185	123	118	174	128	124	144	102	122	143	175	171	204	172	182	156
10	146	89	172	115	70	104	90	79	90	63	135	101	115	106	117	74	90
11	119	116	116	200	81	-	104	87	90	105	85	92	74	119	91	125	125
12	194	206	187	176	190	186	199	161	154	175	207	208	178	225	202	196	152
13	187	175	192	156	149	175	107	113	219	144	141	178	166	-	237	137	179
14	151	-	145	-	86	102	118	83	72	66	147	-	115	142	52	120	84
n	7	6	7	6	7	6	7	7	7	7	7	6	7	6	7	6	6
$\bar{x}$	169	153	165	157	130	145	130	119	125	118	148	158	143	166	140	132	126
SD +	209	215	220	202	216	199	183	178	203	196	205	238	212	241	249	187	171
SD -	137	109	124	122	78	106	92	79	77	72	107	104	96	115	79	93	92

Tab. 13

Blutglucose 9^{30}h (mg/dl) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.	Vorperiode			Placebo			Bay g 5421		
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
8	3	340	31	6	332	35	7	334	22
9	3	229	17	7	227	26	7	194	24
10	3	165	27	7	155	25	7	128	15
11	2	181	52	7	196	42	6	193	33
12	3	219	34	7	225	17	7	181	12
13	3	241	32	7	210	13	7	209	34
14	2	164	6	3	211	25	7	136	33

Tab. 14

Blutglucose 17^{30}h (mg/dl) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.	Vorperiode			Placebo			Bay g 5421		
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
8	3	222	39	5	249	13	7	234	24
9	3	171	43	7	172	19	7	130	23
10	3	136	42	7	105	20	7	87	18
11	3	117	2	7	102	21	6	111	44
12	3	196	10	7	195	24	7	177	16
13	3	184	9	6	173	36	7	152	38
14	2	148	4	6	110	36	6	88	19

Tab. 15

Blutglucose 9^{30}h (mg/dl) bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	131	95	87	79	91	114	121	98	100	88	84	85	84	92	101	108	83
2	86	90	85	86	90	90	89	90	85	86	100	95	86	94	96	93	91
3	88	90	119	110	92	88	83	91	86	135	97	81	64	87	131	103	100
4	74	75	116	92	176	140	124	96	78	79	78	108	143	95	88	103	88
5	81	76	76	98	97	100	102	143	86	83	81	130	114	93	94	95	75
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	90	84	95	92	105	104	102	101	86	92	87	98	94	92	100	100	87
SD +	112	94	116	104	140	126	122	123	94	114	97	119	128	95	117	106	96
SD -	72	76	77	81	78	86	85	84	79	74	78	81	69	89	86	94	78

Tab. 16

Blutglucose 17^{30}h (mg/dl) bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	133	73	91	94	93	85	92	105	101	112	84	97	89	149	96	86	84
2	120	68	82	90	86	104	103	146	100	122	112	142	146	124	139	139	89
3	87	77	97	97	103	113	121	134	91	106	90	108	89	83	104	88	96
4	50	88	104	-	183	101	107	91	90	85	74	130	101	88	88	98	102
5	89	61	65	89	107	128	88	110	77	93	76	97	83	95	61	100	-
n	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
$\bar{x}$	90	72	86	92	110	105	101	115	91	102	86	113	99	105	94	100	92
SD +	132	83	104	96	148	122	115	139	101	118	101	134	124	134	126	121	100
SD -	62	63	72	88	81	90	89	95	81	88	73	95	79	81	69	83	84

Tab. 17

Blutglucose 9^{30}h (mg/dl) bei Stoffwechselgesunden

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.									
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
1	3	113	25	7	91	10	7	99	15
2	3	87	3	7	94	4	7	88	2
3	3	99	17	7	94	20	7	98	19
4	3	88	24	7	100	21	7	112	36
5	3	78	3	7	97	19	7	101	20

Tab. 18

Blutglucose $17^{30}h$ (mg/dl) bei Stoffwechselgesunden

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.									
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
1	3	99	31	7	98	23	7	97	9
2	3	90	27	7	127	21	7	107	21
3	3	87	10	7	94	9	7	109	15
4	3	81	28	7	97	17	6	109	37
5	3	72	15	6	85	15	7	99	17

Tab. 19

Harnglucose (g/24h) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	9,0	24,9	24,2	11,2	13,4	15,9	8,6	12,9	7,2	7,3	15,9	17,6	6,0	8,2	22,6	4,9	14,9
9	5,7	1,5	2,2	0,4	0,2	0	0	0,2	0,3	1,4	3,3	1,7	5,5	3,0	3,4	2,9	0,7
10	1,4	3,3	1,8	0,6	0,8	0	0	0,4	0,5	0	1,0	1,5	1,3	5,0	2,0	1,0	1,4
11	1,9	0,8	1,5	4,9	0	0,3	0,2	0,7	0,3	0	4,4	0,3	0,4	19,6	9,8	0,3	-
12	20,8	65,9	17,6	2,4	1,3	1,6	2,7	0,7	0,9	2,0	29,0	19,7	16,5	11,8	12,4	6,6	7,2
13	23,7	18,9	24,1	9,9	14,6	16,5	20,9	3,5	6,6	8,9	24,4	14,3	24,9	24,0	-	6,1	23,2
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	6
$\bar{x}$	2,5	2,8	2,4	1,2	0,4	0,2	0,2	0,5	0,6	0,2	2,9	1,7	1,9	3,5	2,4	1,1	1,7
SD +	37,0	53,1	37,6	14,1	9,8	8,7	8,2	5,7	5,7	7,4	46,6	26,5	28,0	52,2	40,9	11,5	30,1
SD -	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1

Tab. 20

Harnglucose (g/24h) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Mittelwerte über eine Periode/Patient

Patient Nr.	Vorperiode			Placebo			Bay g 5421		
	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$	n	$\bar{x}$	$SD^{\pm}$
8	3	19,4	9,0	7	13,0	6,6	7	10,9	3,2
9	3	3,2	2,3	7	2,8	1,5	7	0,4	0,5
10	3	2,2	1,0	7	1,9	1,4	7	0,3	0,3
11	3	1,3	0,6	6	5,8	7,7	7	1,0	1,8
12	3	34,5	26,4	7	14,7	7,8	7	1,7	0,7
13	3	22,2	2,9	6	19,5	7,7	7	11,6	6,1
14	3	0	0	7	0	0	7	0	0

Tab. 21

Körpergewicht (kg) bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	51,4	51,2	51,2	50,6	50,3	50,2	50,5	50,0	50,0	50,1	50,6	51,3	51,0	50,9	50,6	50,2	50,8
9	60,1	60,0	60,0	59,8	60,0	59,8	60,0	59,7	59,9	59,4	59,3	59,4	59,1	59,1	59,1	59,2	58,9
10	61,5	62,2	61,5	61,4	61,4	61,7	61,6	60,6	61,4	61,9	61,4	61,5	61,0	61,2	61,5	61,8	61,6
11	60,5	60,4	60,4	60,5	60,5	60,3	60,8	60,5	60,6	60,5	60,4	60,3	60,0	60,1	60,1	59,9	60,1
12	58,0	57,6	57,5	57,0	57,2	56,8	57,0	57,2	57,2	57,0	57,3	57,4	57,3	57,4	56,7	57,2	57,1
13	71,7	71,3	71,3	70,9	70,9	70,8	71,0	71,4	71,2	71,3	71,8	71,4	71,6	71,2	71,3	71,7	71,6
14	72,5	72,2	71,8	72,5	72,3	72,3	72,0	-	71,6	71,5	72,0	72,0	72,0	71,9	72,0	71,5	-
n	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7	6
$\bar{x}$	61,8	61,7	61,5	61,4	61,3	61,2	61,4	59,5	61,2	61,2	61,4	61,5	61,3	61,2	61,2	61,2	59,7
SD +	69,7	69,6	69,3	69,5	69,5	69,4	69,4	66,8	69,44	69,4	69,5	69,3	69,3	69,2	69,3	69,4	66,7
SD -	54,8	54,7	54,6	54,2	54,2	54,0	54,3	54,1	54,0	54,0	54,2	54,5	54,2	54,2	54,0	53,9	53,3

Tab. 22

Körpergewicht (kg) bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	69,1	69,2	69,0	69,2	69,2	69,2	69,5	69,5	69,5	69,5	69,3	69,6	69,4	69,5	69,3	69,6	69,3
2	73,5	73,5	74,0	74,0	74,0	74,0	73,5	73,5	73,5	73,5	73,5	73,5	73,5	73,0	73,0	73,5	73,5
3	61,4	60,7	60,8	62,0	62,0	61,5	62,0	62,0	62,0	62,0	61,0	61,5	62,0	61,5	61,0	61,5	61,0
4	58,0	57,8	57,8	57,5	58,0	57,5	57,8	57,5	58,0	58,0	58,0	57,8	58,0	58,0	57,9	57,8	57,6
5	74,5	74,5	74,5	74,5	74,5	74,0	74,5	74,0	74,0	74,5	75,0	74,0	74,5	75,0	74,5	74,5	74,0
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	66,9	66,7	66,8	67,0	67,2	66,9	67,1	66,9	67,0	67,1	67,0	66,9	67,1	67,0	66,8	67,0	66,7
SD +	74,8	74,8	75,0	75,1	75,0	74,9	74,9	74,8	74,7	74,9	75,1	74,7	74,9	74,9	74,6	75,0	74,7
SD -	59,9	59,5	59,5	59,8	60,1	59,7	60,0	59,9	60,2	60,2	59,7	59,9	60,2	60,0	59,7	59,9	59,6

Tab. 23

Diabetiker (Insulin)

Körpergewicht (kg)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
6	54,3	54,0	54,1	54,6	54,7	54,7	55,2	55,5	55,6	55,7	54,3	54,2	54,4	54,2	54,3	54,4	54,2
7	56,9	56,0	55,8	55,9	56,9	56,9	57,4	57,1	57,8	58,0	57,9	56,5	55,7	55,6	55,7	56,0	56,3

Stuhlhäufigkeit (Anzahl/Tag)

6	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1
7	0	1	1	1	1	1	1	2	0	1	1	0	1	0	1	1	1

Tab. 24

Stuhlentleerungen pro Tag bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
9	1	1	1	1	1	0	2	0	1	1	0	2	1	1	1	1	1
10	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
12	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
13	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
14	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
$\bar{x}$	0,6	0,7	0,6	1	1	0,5	1,1	0,7	0,7	0,8	0,7	1,1	0,6	0,7	0,7	1	0,8
SD ±	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0.5	0,5	0	0,4

Tab. 25

Stuhlentleerungen pro Tag bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			Bay g 5421							Placebo						
Tag	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	2	1	1	2	1	2	1	1	2	2	2	0	1	1	0	1	1
2	1	1	2	1	2	1	1	2	3	1	2	1	1	1	0	1	1
3	1	1	1	1	3	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	1	1
4	2	2	2	4	2	2	2	3	3	4	1	1	3	1	2	3	2
5	1	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	0	1	1	0	2	1
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1,4	1,2	1,4	2,0	1,8	1,6	1,4	2,0	2,2	2,0	1,6	0,8	1,4	1,0	0,8	1,6	1,2
SD ±	0,5	0,4	0,5	1,2	0,8	0,5	0,5	0,7	0,8	1,2	0,5	0,8	0,9	0,0	1,1	0,9	0,4

Tab. 26

Das Verhalten von Cholesterin (mg/dl), Triglyceriden (mg/dl) und Harnsäure (mg/dl) im Verlauf der Studie bei Diabetikern (Sulfonylharnstoffe)

Patient Nr.	Vorperiode			nach Behandlung mit Bay g 5421			nach Behandlung mit Placebo		
	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.
8	193	186	5,1	219	167	3,7	208	176	4,2
9	209	83	4,0	194	74	4,1	160	106	4,7
10	171	105	5,6	133	76	3,1	145	104	3,1
11	260	240	4,0	223	141	4,3	213	161	4,4
12	279	158	2,7	249	114	2,7	284	86	3,1
13	239	217	8,0	236	223	2,6	211	76	3,6
14	220	264	7,0	253	263	6,6	229	309	6,6
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
$\bar{x}$	224	179	5,2	228	147	4,8	195	137	3,9
SD ±	38	68	1,8	55	64	0,7	47	66	0,7

Tab.27

Das Verhalten von Cholesterin (mg/dl), Triglyceriden (mg/dl) und Harnsäure (mg/dl) im Verlauf der Studie bei Stoffwechselgesunden

Patient Nr.	Vorperiode			nach Behandlung mit Bay g 5421			nach Behandlung mit Placebo		
	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.
1	211	68	3,5	236	107	3,9	211	86	3,4
2	262	95	5,5	186	48	5,8	195	79	5,2
3	175	128	5,2	156	75	4,0	145	51	6,0
4	180	57	3,7	192	79	3,5	217	81	3,6
5	233	167	6,5	224	291	6,2	174	144	6,4
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	212	103	4,8	203	122	4,9	184	86	4,6
SD ±	36	45	1,2	36	97	1,1	20	35	1,3

Tab. 28

Das Verhalten von Cholesterin(mg/dl), Triglyceriden (mg/dl) und Harnsäure (mg/dl) im Verlauf der Studie bei Diabetikern (Insulin)

Patient Nr.	Vorperiode			nach Behandlung mit Bay g 5421			nach Behandlung mit Placebo		
	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.	Chol.	Triglyc.	Harns.
6	242	190	2,2	253	191	3,0	273	180	3,1
7	169	88	2,5	204	71	3,6	192	62	3,3

Tab. 29

8. LITERATURVERZEICHNIS

BEISCHER, W., HEINZE, E., KELLER, L., TAMAS, Gy., RAPTIS, S., PFEIFFER, E.F.:
C-Peptid: Zweiter Indikator der Sekretion der Beta-Zelle des Pankreas. IV. Internationales Donau-Symposion über Diabetes mellitus. Dubrovnik (1975)

BLOCK, M.B., MAKO, M.E., STEINER, D. F., RUBENSTEIN, A.H.:
Circulating C-peptide immunoreactivity. Studies in normal and diabetic patients. Diabetes 21: 1013 (1972)

BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie Berlin, De Gruyter 442 (1974)

CASPARY, W.F.:
Sucrose malabsorption in man after ingestion of α- Glucosidhydrolase-Inhibitor. Lancet I : 1231 (1978)

CASPARY, W.F., LOCKE, H.:
H_2-Analyse der Atemluft - Wertvoller Test der gastroenterologischen Diagnostik bei Kohlenhydratmalabsorption und Bestimmung der intestinalen Transitzeit. 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft Innere Medizin (1979) Abstract 190

DROST, H., BOEHME, K., DEUTICKE, U., FRERICHS, H., GRÖNEKLEE, D., JAHNKE, K., KIESSELBACH, N., MÖLLER, R., OTTO, H.:
Wirkung des α- Amylase-Inhibitors Bay e 4609 auf Blutglucose und Seruminsulin bei oraler Belastung mit gekochter Stärke. 9. Kongreß der Deutschen Diabetes- Gesellschaft Travemünde (1974)

DROST, H., HILLEBRAND, I., KOSCHINSKY, T., VOEGTLE-BÖHRINGER, M., GRIES, F.A.:
Doppeltblindstudie zur Wirkung des Glucosidase-Inhibitors Bay g 5421 beim Diabetes vom Erwachsenentyp. 14. Kongreß der Deutschen Diabetes- Gesellschaft Freiburg (1979)

EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung. Klin. Wochenschr. 44 : 262 (1966)

EGGSTEIN, M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung Klin. Wochenschr. 44 : 267 (1966)

FABER, O.K., KEHLET, H., MADSBAD, S., BINDER, C.: Kinetics of human C-peptide in man. Diabetes 27, (suppl.1): 207 (1978)

FÖLSCH, U. R., SCHWAMEN van, B., GRAF, S., CASPARY, W.F., CREUTZFELDT, W.: Influence of longterm Intake of a Glykosidehydrolase-Inhibitor Bay g 5421 on pancreatic exocrine secretion and contents of intestinal brush-border-enzymes.
XI Symposium European Pancreatic Club Zürich, August (1978)

FROMMER, W., JUNGE, B., MÖLLER, L., SCHMIDT, D.: Neue Enzyminhibitoren aus Mikroorganismen. Journal of Med. Plant Res. 35 : 195 (1979)

GLIEMANN, J., SØRENSEN, H.H.: Assay of insulin-like activity by the isolated fat cell method.
IV: The biological activity of proinsulin. Diabetologia 6 : 499 (1970)

GRIES, F. A., HESSING, J., GRÖNEKLEE, D., DAWEKE, H., FRERICHS, H., JAHNKE, K., MISS, H. D., OTTO, H., ZUMFELDE, C.: Einfluß eines α-Amylase-Inhibitors auf die Stärketoleranz.
7. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Bad Nauheim (1972)

GRIES, F. A., BERCHTOLD, P., BERGER, M.: Adipositas
Heidelberg Berlin, Springer (1976)

GRIES, F.A., GRÖNEKLEE, D., DROST, H.: On the Effects of Glucosidase Inhibitors in Diabetes mellitus.
Front. Hormone Res. 7: 265
Basel, Karger (1980)

GRÖNEKLEE, D., ELZE, W., GRIES, F.A.: Wirkung eines α-Amylase-Inhibitors auf Blutglucose-Tagesprofile bei manifestem Diabetes unter standardisierter Ernährung.
in : Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung:
Hrgs. K. Jahnke und H. Mehnert, Mainz, Kirchheim 92 (1975)

GRÖNEKLEE, D., HEDTMANN, A.: Immunoassay of C-Peptide in urine of patients with idiopathic diabetes and after pancreatectomy. in: C-Peptide Proceedings of the First International Symposium on C-peptide, Mainz, Feb. 1977 : 161 (1977)

HEDTMANN, A.: Die C-Peptid-Ausscheidung im Harn bei Diabetes mellitus. Diss. Düsseldorf, (1980)

HEDING, L.G., MUNKGAARD RASMUSSEN, S.: Human C-peptide in normal and diabetic subjects. Diabetologia 11 : 201, (1975)

HILLEBRAND, I., BOEHME, K., FRANK, G., FINK, H., BERCHTOLD, P.: Die Wirkung des Glykosidhydrolasen-Inhibitors Bay g 5421 auf postprandiale BG-,IRI-, und TG-Spiegel: Akutuntersuchungen bei norm- und übergewichtigen Probanden. 13. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Düsseldorf (1978 a) Vortrag-Nr. 12

HILLEBRAND, I., BOEHME, K., FRANK, G., FINK, H., BERCHTOLD, P.: Die Wirkung des Glykosidhydrolasen-Inhibitors Bay g 5421 auf postprandiale BG-, IRI- und TG-Spiegel: Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen (DZW) am Menschen. 13. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Düsseldorf (1978 b) Vortrag-Nr. 13

HILLEBRAND, I., BOEHME, K., FRANK, G., FINK, H., BERCHTOLD, P.: The Effects of the α-Glucosidase Inhibitor Bay g 5421 (Acarbose) on Meal-Stimulated Elevations of Circulating Glucose, Insulin and Triglyceride Levels in Man. Res. Exp. Med. (Berl.) 175 : 81 - 86 (1979 a)

HILLEBRAND, I., REIS, H. E., BOEHME, K., JAHNKE, K.: Die Wirkung des Glykosidhydrolasen-Inhibitors Bay g 5421 auf die Harnglucoseausscheidung bei unbefriedigend eingestellten insulinabhängigen Diabetikern. 14. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Freiburg (1979)

HILLEBRAND, I., BOEHME, K., BERCHTOLD, P.: Der Einfluß von Dimethylpolysiloxan (DPS) und Guar auf die durch Acarbose induzierte intestinale Symptomatik. 15. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Gießen (1980)

HORWITZ, D.L., STARR, J.I., MAKO, M.E., BLACKARD, W.G., RUBENSTEIN, A.H.:
Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood.
J. clin. Invest. 55 : 1278 (1975)

HORWITZ, D.L., RUBENSTEIN, A.H., KATZ, A.I.:
Quantitation of human pancreatic ß-cell function by immunoassay of C-Peptide in Urine.
Diabetes 26 : 30 (1977)

JAEGER, H., KRAUSE, U., CORDES, U., BEYER, J.:
Senkung der postprandialen Glykaemie bei juvenilen Diabetikern durch Einsatz eines Glykosidhydrolasen-Inhibitors.
13. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Düsseldorf (1978)
Vortrag Nr. 15

JENKINS, D.J.A., TAYLOR, R.H., NINEHAM, R., GOFF, D.V., BLOOM, S.R., SARSON, D., ALBERTI, K.G.M.M.:
Combined Use of Guar and Acarbose in Reduction of postprandial Glycamia.
The Lancet, Nov.3 : 924 (1979)

KADISH, A.H., LITLE, R.L., STERNBERG, J.C,:
A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption.
Clin. Chem. 14 : 116 (1968)

KAGŁYAMA, N.:
A direct colorimetic determination of uric acid in serum and urine with Uricase-Catalase system.
Clin. Chim. Acta 31 : 421 (1971)

KANEKO, T., OKA, H., MUNEMURA, M., ODA, T., YAMASHITA, K., SUZUKI, S., YANAIHARA, N., HASHIMOTO, T., YANAIHARA, C.:
Radioimmunoassay of human proinsulin C-Peptide using synthetic human connecting peptide.
Endocrinol. Japon. 21 : 141 (1974)

KANEKO, T., MUNEMURA, M., OKA, H., ODA, T., SUZUKI, S., YASUDA, H., YANAIHARA, N., NAKAGAWA, S., MAKABE, K. :
Demonstration of C-Peptide Immunoreactivity in various Body Fluids and Clinical Evaluation of the Determination of Urinary C-Peptide Immunoreactivity.
Endocrinol. Japon 22 : 207 (1975)

KATZ, A.J.,
RUBENSTEIN, A.H.:
Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat.
J. clinic. Invest. 52: 1113 (1973)

KEMMLER, W.,
PETERSON, J.D.,
STEINER, D.F.:
Studies on the conversion of proinsulin to insulin. I. Conversion invitro with trypsin and carboxy-peptidase B.
J. Biol. Chem. 246: 6786 (1971)

KEMMLER, W.,
STEINER, D.F.,
BORG, J.:
Studies on the conversion of proinsulin to insulin. III. Studies in vitro with crude secretion granule fraction isolated from islet of Langerhans.
J. Biol. Chem 248: 4544 (1973)

KITABCHI, A.E.,
The biological and immunological properties of pork and beef insulin, proinsulin and connecting peptide.
J. clin. Invest. 49: 979 (1970)

KUZUYA, T.,
MATSUDA, A.,
SAITO, T.,
YOSHIDA, S.:
Human C-Peptide Immunoreactivity (CPR) in Blood and Urine - Evaluation of a Radioimmunoassay Method and its Clinical Applications.
Diabetologia 12: 511 (1976)

KUZUYA, T.,
MATSUDA, A.,
SAKAMOTO, Y.,
TANABSHI, S.,
KAJINUMA, H.:
C-Peptide Immunoreactivity in Urine.
Diabetes 27 (Suppl.I): 210 (1978)

KRAUSE, H.P.,
KEUP, U.,
THOMAS, G.,
PULS, W.:
Einfluß von Bay g 5421 auf Körpergewicht, Futteraufnahme, Carcasszusammensetzung und Serumparameter von genetisch adipösen Zuckerratten.
13. Kongreß der Deutschen Diabetes Gesellschaft Düsseldorf (1978)
Vortrag Nr. 23

MORGAN, CR.,
LAZAROW, A.:
Immunoassay of insulin: two antibody systems. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats.
Diabetes 12: 115 (1963)

PULS, W.,
FROMMER, W.,
HULPKE, H.,
JUNGE, B.,
KEUP, U.,
KURZ, J.,
MÖLLER, L.,
SCHÄFER, D.,
SCHMIDT, D.D.,
WENDISCH, D.,
WINGENDER, W.,
WÖNSCHE, CHR.:
Stoffwechselpharmakologische Charakterisierung eines neuen Amylaseinhibitors aus Mikroorganismen.
9. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Travemünde (1974)

PULS, W.,
KEUP, U.,
KRAUSE, H.P.,
THOMAS, G.,
HOFFMEISTER, F.:
Glucosidase Inhibition.
Naturwissenschaften 64: 536 (1977)

RABKIN, R.,
ROSS, B.D.,
MAKO, M.E.,
RUBENSTEIN, A.H.:
The handling of insulin, proinsulin, and C-peptide by the isolated rat kidney.
Diabetes 27, (suppl. 1): 192 (1978)

RAPTIS, S.,
DIMITRADIS, G.,
KARAISKOS, K.,
SOUVATZOGLU, A.,
ZOUPAS, Ch.:
Langzeitbehandlung mit einem Glykosidhydrolasen-Inhibitor: Effekte beim täglichen Insulinbedarf, Cortisol-, Triglyceridspiegel und biochemischen Laborprofil bei Diabetikern.
15. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Gießen (1980)

RÖSCHLAU, P.,
BERNT, E.,
GRUBER, W.:
Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12:
403 (1974)

RUBENSTEIN, A.H.,
BLOCK, M. B.,
STARR, J.,
MELANI, F.,
STEINER, D.F.:
Proinsulin and C-peptide in blood.
Diabetes 21 (Suppl.2): 661 (1972)

SACHSE, G.,
WILLMS, B.:
Wirkung des -Glucosidasehemmers Bay g 5421 auf die Stoffwechsellage sulfonylharnstoffbehandelter und insulinbehandelter Diabetiker.
13. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Düsseldorf (1978)
Vortrag Nr. 31

SACHSE, G.,
WILLMS, B.:
Effect of the α-Glucosidase-Inhibitor Bay-g-5421 on Blood Glucose Control of Sulphonyl-urea-treated Diabetics and Insulin-treated Diabetics.
Diabetologia 17: 287 (1979)

SACHSE, G.,
MÄSER, E.,
LAUBE, H.:
Diabetische Stoffwechsellage unter längerfristiger Acarbosetherapie.
Therapiewoche 32: 3587 (1982)

SCHETTLER, G.,
NÖSSEL, E.:
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.
10 (1975) 25

SCHÖFFLING, K., HILLEBRAND, I., BERCHTOLD , P.: Treatment of Diabetes mellitus with the Glycoside Hydrolase Inhibitor Acarbose (Bay g 5421). Front. Hormone Res. 7: 248 Basel (1980) Karger

SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. Klin. Wochenschr. 39: 1244 (1961)

SCHMIDT, D.D., PULS, W., DOS 2003934,: Stoffwechselpharmakologische Untersuchungsergebnisse mit einem Amylaseinhibitor (Bay d 7791) bei Kohlenhydratbelastung. 7. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Bad Nauheim (1972)

SCHMIDT, F.H.: Methoden zur Harn- und Blutzuckerbestimmung. in: Handbuch des Diabetes mellitus Bd.II Hrsg. E.F. PFEIFFER u. a. München 1971, J.F. Lehmanns Verl., 938

SCHMIDT, D.D., FROMMER, W., JUNGE, B., MÜLLER, L., WINGENDER, W., TRUSCHEIT, E., SCHÄFER, D.: α-Glucosidase Inhibitors. Naturwissenschaften 64: 535 (1977)

TAYLOR, R.H., JENKINS, D.J.A., NINEHAM, R.: Drug and dietary modification of carbohydrate absorption. Brit. Soc. Gastroenterol (1978) Abstract

THEFELD, W., HOFFMEISTER, H., BUSCH, E.W., KOLLER, P.U., VOLLMAR, J.: Normalwerte der Serumharnsäure in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem neuen enzymatischen Harnsäurefarbtest. D. med. Wochenschr. 98: 380 (1973)

WALTON, R.J., SHERIF, I.T., NOY, G. A., ALBERTI, K.G.M.M.: Improved metabolic profiles in insulin -treated diabetic patients given an alpha -glucosidehydrolase inhibitor. British Medical Journal 1: 220 (1979)

ZILKER, TH., WIESINGER, H., ERMLER, R., SCHWEIGART, U., BOTTERMANN, P.: C-Peptid-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Klin. Wochenschr. 55: 471 (1977)

LEBENSLAUF

26.8.1955	geboren in Lüdenscheid als Tochter des Dipl.-Kaufmanns Dr. Gerhard Büren und seiner Ehefrau Wilhelma, geb. Küster
1962 -1968	Besuch der Grundschule in Duisburg-Ungelsheim
1966 - 1974	Besuch des Theodor-Fliedner-Gymnasiums in Düsseldorf-Kaiserswerth
Juni 1974	Abitur
1974 - 1981	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf
1976	Ärztliche Vorprüfung
1977	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1980	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1981	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Mündliche Prüfung am 30.4.1981
Juni 1981	Eheschließung mit dem Assistenzarzt Peter Heister
Juli 1981	Approbation als Arzt
Seit Juli 1981	Assistenzärztin der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des St.Josefs-Hospitals in Krefeld-Uerdingen (Chefarzt: Dr. med. Gerhard Crass)

An dieser Stelle möchte ich all denen, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben, meinen herzlichsten Dank aussprechen:
Herrn Prof. Dr. D. Grüneklee für die Überlassung des Themas und seine ständige Gesprächsbereitschaft.
Den Damen des Insulin-Labors der Klinisch-Experimentellen Gruppe: Frau E. Vollmoeller, Frau A. Raane, Frau A. van Helden, Frau G. Korthaus, Frau E. Lackmann, Frau W. Mohnē und Frau R. Richter für ihre freundliche und vielfältige Hilfe bei der Vorbereitung der Proben und der Bestimmung des C-Peptids.
Nicht zuletzt danke ich den Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung stellten.